

**Bestimmung der quantitativen
Cystin-Ausscheidung im Urin
nach Cystin-Belastung
bei Gesunden und bei Krebskranken**

Friedrich Steger

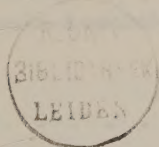
Druck: Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 21777

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL

BESTIMMUNG DER QUANTITATIVEN CYSTIN-AUSSCHIEDUNG IM
URIN NACH CYSTIN-BELASTUNG BEI GESUNDEN
UND BEI KREBSKRANKEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Friedrich Steger
aus Weilheim



München 1958

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. H. LEY
Mitberichterstatter: Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan: Professor Dr. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 11.9.1958

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. T E I L

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	5
--	---

II. T E I L

GRUNDLAGEN DER CYSTINBELASTUNG.	15
Chemie und Physiologie des Cystins	15
Pharmakologie des Cystins	19
Toxikologie des Cystins	21

III. T E I L

DIE CYSTINBELASTUNG.	23
Versuchsanordnung	24
Methode der Cystinbestimmung	25

IV. T E I L

EIGENE UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE	28
Übersicht über die Ergebnisse der Cystinbelastung.	48
Durchschnittswerte	50

V. T E I L

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	51
Die Urinausscheidung	51
Die Cystinkonzentration	52
Die Cystinausscheidung	53
Die Gesamt-Schwefel-Ausscheidung	53
ZUSAMMENFASSUNG.	55
LITERATURVERZEICHNIS	57
LEBENS LAUF	66

I. T E I L

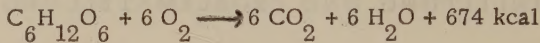
EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Stoffwechselvorgänge im Malignomgewebe sind in den letzten Jahrzehnten immer mehr in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Man suchte, gemäß dem andersgesetzlichen biologischen Verhalten (zerstörendes Wachstum) der Krebszellen, auch nach andersgesetzlichen biochemischen Stoffwechselvorgängen. So wurden bis jetzt einige Besonderheiten im Stoffwechsel der Krebszellen aufgedeckt.

Beim Kohlenhydratstoffwechsel zeigen sich wichtige enzymatische Stoffwechselabweichungen von der Norm. Die Kohlenhydrate, aus Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff aufgebaute einfachste Bausteine, werden vom tierischen und menschlichen Organismus in großer Menge als Energiequelle und als Quelle für den Aufbau weiterer chemischer Bausteine verwendet. Für den Zellstoffwechsel der Tumoren ist vor allem das Kohlenhydrat Glykogen von Wichtigkeit. (1) Es ist ein Polysaccharid, das der pflanzlichen und tierischen Stärke chemisch sehr nahe verwandt ist. Glykogen kommt in fast allen Zellen vor und ist eine leicht greifbare Energiequelle. Neben dem Glykogen spielen noch besonders die vielen Zucker der Mono-, Oligo- und Polysaccharidformen eine Rolle. Von den Monosacchariden sei die Glukose, der Traubenzucker, und die Fruktose, der Fruchtzucker, angeführt. Glukose bzw. Fruktose findet sich in allen Zellen des Organismus und in konstanter Konzentration im Blut. Die Glukose ist im Kohlenhydratstoffwechsel die "Transportform" für das Glykogen und ein Zwischenprodukt beim Abbau der Stärke. (1, 2)

Das Studium des Kohlenhydratstoffwechsels der malignen Geschwülste gewann für die Geschwulstlehre deshalb so an Bedeutung, weil die Kohlenhydrate nicht nur wie im normalen Stoffwechsel eine wichtige Rolle als Energiequelle für das Wachstum der Geschwülste darstellen, sondern auch weil die Krebszellen im Zellstoffwechsel die Kohlenhydrate in abnormer Weise zu verwerten in der Lage sind. (1)

Alle normalen Zellen haben für ihre Verbrennungsprozesse einen hohen Sauerstoffbedarf. Ihre Leistung wird durch die bei den Oxydationsvorgängen freiwerdende Energie aufrechterhalten. So liefert etwa die Spaltung und vollständige Oxydation von 1 g Glukose auf das Molekulargewicht bezogen 674 kcal. (2)



WARBURG veröffentlichte 1926 eine Arbeit (3), in der er zeigte, daß die Krebszelle, auch bei vorhandenem Sauerstoff, die Energie ihres Wachstums noch einer zweiten Quelle verdankt. Sie vermag Kohlenhydrate auf andere Weise, ohne Zuhilfenahme von Sauerstoff, abzubauen und zu verwerten. Die Krebszelle hat nämlich die Fähigkeit, unter Freigabe von Kohlensäure, Zucker in Milchsäure zu spalten (sog. Glykolyse). Diese Befunde wurden inzwischen von anderen Autoren bestätigt. Die Glykolyse befähigt also die Krebszellen auch ohne Sauerstoff, z.B. in reinem Stickstoff, zu leben. (3) Sie kann dabei ihre Energie ausschließlich aus der Zuckerspaltung gewinnen (anaerobe Gärung). Diese Ergebnisse stammen aus Untersuchungen an Gewebeskulturen. Daß die Tumorzelle auch im Körper selbst "gärt", wird dadurch bewiesen, daß die Tumoren, wie man durch Bestimmung der Milchsäure in den zu- und abführenden Gefäßen von Krebsgeschwülsten nachweisen kann, Milchsäure an das Blut abgeben. Vor allem dient als Nachweis eine starke Vermehrung des Gärungsfermentes, der Zymohexase, im Serum. (4)

Die anaerobe Zuckerspaltung allein ist nicht entscheidend. Wichtig ist das Verhältnis der beiden Energiebereitungen zueinander. Der Zellstoffwechsel in der Krebszelle ist aber bilanzmäßig größtenteils ein Spaltungs- oder Gärungsstoffwechsel, wobei Milchsäure entsteht, selbst wenn Sauerstoff für die Zellatmung im Überschuß vorhanden ist. (5, 6)

In weiteren Untersuchungen wurde nachgewiesen, daß die Milchsäure unter Verwendung von Sauerstoff wieder verwertet werden kann. Sie wird entweder unter Abspaltung von Kohlensäure oxydiert oder zu Glykogen resynthetisiert.

Atmung und Glykose sind die Grundlagen des Zellstoffwechsels. Hilfsmittel sind neben chemischen und physikalischen Reaktionen die Zell-

fermente. Auch das Enzymsystem der Zellatmung zeigt Abweichungen. Hauptvertreter der Atmungsfermente sind die Cytochrome. Dies sind eisenhaltige Bio-Katalysatoren. VON EULER hat das Atmungssystem in Krebsgeschwülsten quantitativ untersucht und zwar in Jensen-Sarkomen. Dabei ergab sich als wichtige Tatsache eine sehr starke Verminderung der Cytochrome im Vergleich zum Herzmuskel. (7, 8) Er kommt so zu dem Ergebnis, daß die aerobe Glykolyse der Tumoren wesentlich durch den Mangel an Cytochromen behindert ist und er bezeichnet das "vollständige oder teilweise Fehlen des Cytochromsystems als ein wesentliches Merkmal des carcinomatösen Enzymsystems". (9, 10) Ebenso stellte GREENSTEIN eingehende Untersuchungen über das Cytochromsystem an. Er kam zu gleichen Ergebnissen. (11, 12) Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Krebszelle eine "cytochromdefekte Zelle" ist. (VON EULER)

Auch die phosphorsäurespaltenden Enzyme, die Phosphatasen, zeigen sich verändert. Sie spalten die Phosphorsäure von organischen Verbindungen ab (z.B. phosphorylierte Zucker beim Glukoseabbau). Ihre Konzentration wurde bei Tumorkranken als stark erhöht gemessen (EDLBACHER und KUTSCHER 13). Von großer praktischer Bedeutung wurde diese Frage, nachdem GUTMAN und Mitarbeiter fanden, daß die Prostatacarcinomzellen, einschließlich der Prostatacarcinom-Metastasen, genauso die saure Phosphatase bilden können wie gesunde Prostataparenchymzellen. (14, 15, 16) Eine Vermehrung der sauren Phosphatase im Serum ist somit ein Hinweis auf das Vorliegen eines Prostata-Carcinoms.

Weniger aufschlußreich war das Studium des Fett- und Lipoidstoffwechsels der Carcinomzellen. Bei den Fetten und Lipoiden spielen, wie beim Kohlenhydratumsatz, die Enzyme des Fettabbaus eine wichtige Rolle. Eines der fettspaltenden Fermente ist die Lipase. Ihre Werte pflegen im Serum auffallend niedrig zu sein. Seit dieser Feststellung wurde die Frage der lipolytischen Fermente im Zusammenhang mit dem Krebsproblem vielfach bearbeitet. (HINSBERG 17, V. EULER 18, 19)

Unter den Lipoiden stehen die Sterine, und unter ihnen wieder als Wichtigstes, das Cholesterin im Mittelpunkt zahlreicher Untersuchungen über den Tumorstoffwechsel. Sterine sind Grundstoffe für die Steroide. Die Gallensäuren, manche Vitamine, Hormone der Nebennierenrinde und Sexualhormone, bauen sich aus Steroiden auf. Übereinstimmend wird der

Cholesteringehalt in malignen Geschwülsten als erhöht angegeben, und zwar sowohl gegenüber dem Muttergewebe, als auch gegenüber gutartigen Geschwülsten gleicher Herkunft. So sind z.B. Lebermetastasen stärker cholesterinhaltig als das umgebende Lebergewebe. (BÜRGER und PLÖTNER 19) JOWETT (20) gibt für den Uterusmuskel 0,788 %, für ein Uterusmyom 1,667 % Gesamtcholesterin, auf das Trockengewicht berechnet, an. Die Steigerung kann also mehr als das Doppelte ausmachen.

Die dritte große Gruppe chemischer Bausteine des Körpers sind die Eiweißstoffe, kompliziert gebaute Stoffe, von hohem Molekulargewicht. An Elementen enthalten sie stets Kohlenstoff, Sauerstoff, Wasserstoff und Stickstoff; mitunter auch Schwefel und Phosphor, selbst Eisen, Kupfer, Jod, Chlor oder Brom. Alle Eiweißkörper sind aus Aminosäuren zusammengesetzt. Da ein Eiweißkörper erst aus der Zusammensetzung von mindestens 30 Aminosäuren gebildet werden kann, ist eine enorme Vielfalt von Verbindungen möglich. Die nativen Eiweißkörper oder die Proteine zerfallen in zwei Gruppen:

1. Einfache Eiweißstoffe. Bei ihrer Hydrolyse werden nur Aminosäuren erhalten. Dazu gehören z.B. die Albumine und Globuline.

2. Zusammengesetzte Eiweißkörper oder Proteide. Außer dem eigentlichen Eiweißkomplex enthalten diese Verbindungen eine Komponente völlig verschiedener Natur, die Phosphorproteide (Casein) eine phosphorhaltige Gruppe, die Glucoproteide (Ovalbumin, Mucin) Kohlenhydrate, die Nucleoproteide Nucleinsäuren. (21)

Die Proteine und Proteide sind wichtig für den Aufbau der lebenden Substanz aller Zellen und als Energiespender im Betriebsstoffwechsel des Organismus. Qualitative Abweichungen der Eiweißkörper wurden im Krebsstoffwechsel bisher nicht nachgewiesen. Nur beim Plasmozytom gilt der bei ihm beobachtete Bence-Jones'sche Eiweißkörper als weitgehend spezifisch für diese Erkrankung. Es ist ein körperfremdes Eiweiß, welches mitunter auch bei myelogenen Osteosarkomen und metastatischen Knochenkarzinomen im Urin auftritt. Höchstwahrscheinlich handelt es sich um fehlgebildetes Eiweiß (sog. Paraprotein), dessen Produktion irgendwie mit den Plasmozytomzellen in Zusammenhang steht. (22, 23) Allerdings gibt es Plasmozytome, die seine Ausscheidung vermissen lassen. Das Plasmozytom führt auch zu einer Störung in der Zusammensetzung

der Bluteiweißkörper des Menschen. Dies ist auf die Bildung eines pathologischen Eiweißes eigener Art zurückzuführen und nicht auf das Auftreten des Bence-Jones'schen Eiweißkörpers im Serum. (BONSDORFF 24) WUNDERLY und WÜHRMANN wiesen mit Hilfe der Elektrophorese verschiedene Formen des Plasmozytoms nach. Sie unterscheiden drei Haupttypen, Alpha-, Beta- und Gamma-Plasmozytome. (25)

Eine quantitative Abweichung des normalen Eiweißes gegenüber dem Gewebseiweiß im Tumor hat KÖGL 1939 behauptet: Die aus normalen Geweben als Spaltprodukte der Eiweißkörper isolierten Aminosäuren sollen sich physikalisch verschieden von den Aminosäuren, die im Tumorgewebe isoliert werden können, verhalten. (26)

Die Aminosäuren unterscheiden sich nicht nur im chemischen Aufbau voneinander, sondern auch in ihrer räumlichen Struktur. Es gibt molekular völlig gleich konstruierte Aminosäuren, die sich räumlich wie ein Original zu seinem Spiegelbild verhalten. Die eine Form dreht die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts (d-Form), die andere nach links (l-Form). In ihrem chemischen Verhalten sind sich beide Säuren völlig gleich. Die physiologischen Eigenschaften der beiden Isomeren können aber weit auseinander gehen. (21, 27)

Die Aminosäuren des Körpereiwisses gehören alle der l-Reihe an. KÖGL will für die Spaltprodukte der Tumorproteide neben den natürlichen l-Formen auch solche der d-Reihe gefunden haben. Dies wären unphysiologische, körperfremde Eiweißbausteine. Hiermit sind zum ersten Mal zwischen normalen Geweben und bösartigen Geschwülsten prinzipielle chemisch-physikalische Unterschiede festgestellt worden. KÖGLS Befunde blieben nicht unwidersprochen. DITTMAR konnte am nekrotischen Jensen-Sarkom die reine l-Form, in nur nekrotischen Partien dagegen d-Aminosäuren nachweisen. (28) Auch BEHRENS, WARBURG und CHRISTIAN sprechen den d-Aminosäuren die ihnen von KÖGL zugesprochene Bedeutung ab. (29, 5, 6)

Die Entdeckung KÖGLS hat eine Fülle von Arbeiten ausgelöst. WALDSCHMIDT - LEITZ (30) suchte, ausgehend von der Lehre ABDERHALDENS (31), wonach der Organismus gegen jedes fremde Eiweiß ein spezifisches Abwehrferment aufbaut, nach Enzymen (d-Peptidasen), die die d-Aminosäuren zerlegen mußten. Tatsächlich enthielt das Blut Krebskranker neben

den natürlichen Peptidasen solche d-Peptidasen. Diese Befunde wurden von vielen Seiten nachgeprüft. Man ging dabei von dem Gedanken aus, daß durch den Nachweis von d-Peptidasen im Serum vielleicht ein Malignom serologisch diagnostiziert werden könnte. Zahlreiche Untersuchungen (HERKEN und ERXLEBEN (35), BAYERLE und PODLOUCKY (32, 33, 34) lehnen seine Brauchbarkeit zur Carcinomdiagnose ab. Auch ABDERHALDEN (31) sieht es "als jetzt ganz einwandfrei feststehend an, daß irgendwelche Beziehungen zwischen dem Vorkommen von d-Peptidasen im Gewebe und im Blut und in den bösartigen Tumoren nicht bestehen."

Von REIMANN und HAMMETT (36, 37) wird ein stimulierender Einfluß der Redoxsysteme, besonders des Glutathions auf das Wachstum von bösartigen Tumoren beschrieben. Glutathion ist ein Repräsentant dieser Gruppe von Stoffen, die Oxydationen und Reduktionen im Zellstoffwechsel vermitteln, ohne dadurch irreversibel geschädigt zu werden. Nach HOPKINS setzt sich Glutathion aus Cystin, Glutaminsäure und Glykokoll zusammen. (38) Cystin ist die wirksame Redoxsubstanz (s. S. 16). Das ganze System bildet ein Tripeptid: Ein Wasserstoffatom der Aminogruppe der Glutaminsäure ist durch den Cystinrest ersetzt. An der Aminogruppe des Cystinrestes hängt wieder ein Glykokollrest. Bei der anaeroben Gärung im Malignom kann dieses Redoxsystem Wasserstoffionen aufnehmen. EWING (39, 40) beschreibt Unterschiede im Gehalt an reduziertem und oxydiertem Glutathion in Malignomgeweben. Er bringt den abnormen Eiweißabbau KÖGLS damit in Zusammenhang.

Überblickt man alles bisher über den Tumorstoffwechsel Gesagte, so kommt man zu dem Ergebnis, daß eine Fülle neuer Erkenntnisse gewonnen wurde; man erinnere sich an den Gärungsstoffwechsel der Tumorzellen, an die Defekte im enzymatischen Atmungssystem, an die Abweichungen im Cholesteringehalt, an die abnormen Aminosäuren und an die Abwehrproteinasen als Reaktion auf das Tumoreiweiß.

Als weitere Besonderheit des Tumorstoffwechsels werden in der Literatur Veränderungen im Schwefelstoffwechsel angegeben. Den schwefelhaltigen Aminosäuren Cystin, Cystein und Methionin gilt dabei besonderes Interesse, denn sie sind Bestandteile wichtiger Stoffe. So enthält Glutathion, Cytochrom C (41), Insulin und das gonadotrope Hypophysenvorderlappen-Hormon Cystin eingebaut.

EADES und POLLAK (42) bestimmten mikrobiologisch die Harnausscheidung von 14 Aminosäuren durch normale und krebskranke Personen. Zehn normale Fälle und zehn Krebspatienten erhielten vier Tage lang eine genau analysierte Standarddiät. Der Vierundzwanzig-Stunden-Urin wurde am vierten Tage gesammelt und die freien und gebundenen Aminosäuren festgestellt. In allen Fällen von Krebs war mit Ausnahme von Methionin (Cystin wurde nicht gemessen) die Ausscheidung an Aminosäuren größer. Glykokoll und Histidin hatten bei Carcinompatienten besonders niedrige Werte. KIT und AWAPARA (70) berichten über den Gehalt an freien Aminosäuren von lymphatischen Geweben und Lymphosarkomen. Dabei wurden vier verschiedene Lymphosarkome, ein überpflanzter methylcholanthren-induzierter Tumor an der Ratte und gesundes lymphatisches Gewebe gewählt. Das Taurin (s.S. 17), ein Abbauprodukt des Cystins fand sich in allen lymphatischen Geweben in hoher Konzentration.

Besondere Wirkung durch Verabreichung von Natriumthiosulfat oder Cystein auf das klinische Bild und den Grundumsatz bei Kranken mit ausgedehnter Neoplasie führen PAOLINO und GAVOSTO (43) an. Von Kranken mit Leukaemie, ausgedehntem Lymphosarkom, Polycythaemie und Lymphogranulom wird i. v. appliziertes Natriumthiosulfat in entschieden kleineren Mengen ausgeschieden, als dies in Normal- oder Hyperthyreosefällen geschieht. Der Ausscheidungswert ist bei Leukaemiekranken umso mehr vermindert, je höher der anfängliche Grundumsatz ist; die Therapie bleibt bei Leukaemie, Lymphosarkom- und Lymphogranulomfällen unbeeinflusst. Eine längerwährende Verabreichung beider Substanzen führt sogar zu einer Verschlechterung der Krankheitsbilder, sowie zu vermehrter Resistenz gegen Röntgen-Strahlen.

Auch der Cystinspiegel im Serum soll bei Gesunden und bei Krebskranken verschieden sein. Das normale Serum des Menschen enthält im Mittel 6,2 mg % Cystein (KOLTHOFF, STICKS, MORSEN und HEYNDRICKS (44)). Bei Krebskranken fanden sich nur Werte von 3,8 mg % Cystein. MÜTING (45) kommt zu der Feststellung, der Methioninspiegel sei im Serumeiweiß bei malignen Tumoren wesentlich erniedrigt. Beim Plasmozytom, schwerer Nephrose und ausgedehnten Leberparenchymschäden fand er einen qualitativ verminderten Serumeiweißspiegel. Eine starke Abnahme des Methioningehaltes zeigte sich im Gamma-Globulin von 14 Melanosarkomkranken. (46) Von DIRR (47) wurde ein Gamma-Plasmo-

zytomeiweißkörper isoliert, bei dem Methionin fehlt. Dagegen berichten SASSEN RATH, GREENBERG, KEFFER und SILLS, eine für Tumortiere charakteristische Veränderung des Aminosäuregehaltes im Blutplasma sei nicht festzustellen. (48)

Von H. HIRSCH und J. HIRSCH wird eine Versuchsreihe über den Schwefelgehalt normaler Gewebe, Tumoren und embryonalem Hodengewebe beschrieben. (49) Diese erbrachte keinen Unterschied zwischen den drei Geweben. BORSTRÖM (50) vertritt die Ansicht, daß die Speicherung von markiertem Schwefel im Tumor mit dem des Muttergewebes übereinstimmt. Als Schwefelbelastung wählte er Natriumsulfat, das injiziert werden mußte. Freilich ist sein Untersuchungsmaterial nur klein. GOSH und CARDY (51) verglichen den Gehalt an Schwefel von normalem und Krebsgewebe. Sie fanden Unterschiede bei Rattentumoren und normalem Rattenmuskel. Erstere wiesen einen höheren Schwefelgehalt auf. Auch ARGUS (52) findet bei Mäusen erheblich stärkere Schwefelkonzentrationen in Tumoren als in anderen Geweben.

Mit peroraler Buttergelbverfütterung konnten WHITE und EDWARDS, wie WHITE und ANDERVONT (53, 54, 55, 56), nach 10 Monaten eiweißarmer, aber cystinreicher Nahrung das Auftreten von spontan gebildeten Mammatumoren auslösen. Eiweiß- und cystinarmer Diät verhinderte die Tumorbildung, trotz gleich starker Buttergelbverfütterung, auch noch nach 13 und 23 Monaten. Gleiche Ergebnisse zeigten Arbeiten von F. WHITE und J. WHITE, WHITE und MIDER, ebenso von GREENSTEIN. (57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64)

Nach HARRIS, KRAHL und CLOWES (65) hatten Gaben von Cystin und Cystein mit dem Carcinogen p-Dimethylaminoazobenzen eine verminderte Carcinombereitschaft zufolge, wenn man eine Diät von Kasein und Riboflavin dazu wählte. Der Versuch war bei niederer Zufuhr von Kasein und Riboflavin weit weniger eindrucksvoll.

Dagegen konnten ALLISON, WANNEMACHER, HILF, MIGLIARESE und CROSSLEY erhöhte Induktionsperioden für das Anwachsen implantierter Sarkome bei Ratten in Gegenwart von Methionin beobachten. (66) Zwar war die Wachstumsgeschwindigkeit in allen Fällen gleich, der Körperzustand konnte aber mit Methioningaben gebessert werden.

Für die Frage, die uns hier interessiert, sind wohl die Arbeiten von GREENSTEIN und LEUTHARDT entscheidend. (67, 68) Sie sind der Ansicht, daß im Carcinomstoffwechsel ein Ferment, die Cystin oxydase, fehlt. Infolgedessen könne Cystin nicht abgebaut werden. In 15 Fällen von verschiedenen Carcinomgeweben, einschließlich drei Lebercarcinomen, konnte dieses Ferment nicht nachgewiesen werden. Auch sollen Extrakte normaler Leber rasch Cystin abbauen (HANSOM und EISFELD (69)), dagegen treffe dies für Extrakte aus Leberneoplasmen nicht zu. (68)

Schließlich beobachtete KONSULOFF (71) im Experiment, daß das Malignom bei Unterernährung stärker an Gewicht abnimmt, als das Körpergewebe selbst. Die klinischen Erfahrungen gehen jedoch dahin, daß Krebsgeschwülste an Größe zunehmen, soviel auch der Körper selbst abnimmt.

Bei sehr rasch wachsenden Geschwülsten hält die Gefäßneubildung mit der rapiden Krebswucherung nicht Schritt. Viele Zellen verfallen dabei dem Zelltod. Ihre Bestandteile überschwemmen, gemeinsam mit den Stoffwechselprodukten, die das Krebsgewebe abgibt, den Wirtsorganismus und führen zu einer "Krebsvergiftung" (Krebskachexie). ROSE (72) bestätigt eine entgiftende Funktion des Cystins gegenüber Geschwulststoffwechsel- und Geschwulsterfallsprodukten. Der Ort der Entgiftung ist die Leber. Diese bindet die Giftstoffe an den oxydierten Schwefel und scheidet sie als Ester- oder Ätherschwefelsäuren im Urin aus.

Mit der Krebsvergiftung beschäftigte sich schon F. v. MÜLLER im Jahre 1889. Er führte die Kachexie bei Krebskranken auf einen gesteigerten Stoffverbrauch zurück. F. v. MÜLLER wies nach, daß auch bei normaler Nahrungszufuhr, die Stoffwechselbilanz Krebskranker immer negativ bleibt. (73) Am Grundumsatz gemessen zeigt sich, ohne Beteiligung der Schilddrüse, eine Steigerung von 50 - 75 %. Diese gesteigerten Verbrennungsprozesse werden durch den Krebs selbst unterhalten, denn mit der Entfernung des Tumors schwindet die Krebskachexie. Nach v. EULER und SKARZYNSKI (74) ist der gesteigerte Stoffwechsel zusätzlich mit einer unvollständigen Oxydation infolge des Cytochromdefektes gepaart. HINSBERG (75) berichtet, daß sich bei Krebskranken die Wasserstoffionenkonzentration im Blut innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite (zwischen p_{H} 7,3 und 7,5) hält. Nur im Stadium der Kachexie ist sie im Sinne einer H^+ Alkalose verändert.

Ein Überblick über die Literatur hinsichtlich der schwefelhaltigen Substanzen im Stoffwechsel Neoplasma-kranker ergibt ein widerspruchsvolles Bild. Einige Autoren fanden bei bösartigen Tumoren niedrigere Schwefelausscheidungen und einen verminderten Gehalt an schwefelhaltigen Aminosäuren im Harn. (42, 43) Das Malignomgewebe soll dagegen besonders reich an Schwefel sein. (51, 52) Andere Arbeiten schildern keinen Unterschied zwischen Gesunden und Krebskranken. (49, 50) Auch Veränderungen im Schwefelgehalt des Serums Krebskranker werden angegeben. (44, 45, 46, 48) Schwefelhaltige oder eiweißreiche Ernährung soll eine Verschlechterung der Krankheitsbilder bei Tumorkranken hervorrufen. (43, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 71, 74) Auch das Fehlen eines Abbauf fermentes für Cystin, der Cystin oxydase, wird für den Carcinomstoffwechsel beschrieben. (67, 68) Uns kam es in dieser Arbeit darauf an, ob sich bei einer Belastung von Gesunden und Krebskranken mit Cystin signifikante Unterschiede in der Ausscheidung von Cystin im Urin ergäben oder nicht.

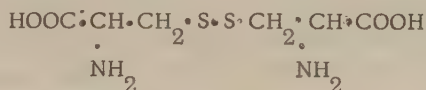
Vor der Durchführung dieser Cystinbelastung bedarf es einer eingehenden Überlegung und Untersuchung der chemischen, physiologischen, pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften des Cystins. Eine Gliederung in diese Gebiete ist nur der Übersicht halber vorgenommen worden, wenngleich eine scharfe Unterteilung nicht möglich ist.

II. T E I L

GRUNDLAGEN DER CYSTINBELASTUNG

Chemie und Physiologie des Cystins

Cystin ist eine Aminosäure folgender Konstitution:



Dem Körper wird Cystin im Eiweiß der Nahrung zugeführt. Nachdem durch die Fermente die Aminosäure freigesetzt worden ist und die Darmwand passiert hat, gelangt sie im Blutstrom der Pfortader mit anderen Nährstoffen zur Leber. Wahrscheinlich findet hier aus den verschiedenen Aminosäuren der Aufbau der körpereigenen Proteine und Proteide statt. (PFAU (76)) Das Schicksal von Cystin kann dabei vielfältig sein: Man findet es im Keratin der Nägel, der Epidermis und der Haare, in Wirkstoffen wie Insulin, Cytochrom C, Aneurin und im gonadotropen Hypophysenvorderlappen-Hormon. P. und M. BALINT fanden in ausgedehnten Arbeiten über Serumanalysen für Albumin einen Cystingehalt von 4,99 %, für Globulin 2,48 %. (77, 78, 79, 80, 81)

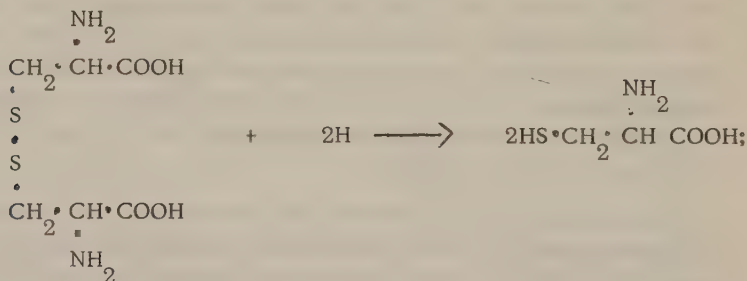
Von der großen Zahl der vorkommenden Aminosäuren sind etwa nur 10 - 11 lebensnotwendig. Inwieweit Methionin, eine andere S-haltige Aminosäure, Cystin ersetzen kann, ist noch nicht geklärt. EICHHOLTZ (82) glaubt, daß ein Cystinmangel, nicht ein Methioninmangel, ein Versagen der Plasmaeiweißbildung verursachen kann. Jedoch EMMRICH (83) widerspricht ihm und behauptet, Methionin könne Cystin in seiner "protoplasmischen Funktion" für die Serumeiweißkörper voll ersetzen. Versuche mit radioaktiv markiertem Schwefel gaben letzterer Ansicht, daß das Methionin,

nicht aber das Cystin, eine unentbehrliche Aminosäure sei, einen wesentlichen Rückhalt. (84, 85) Dafür spricht auch die erwiesene Cystinbildung aus Methionin in vivo: Bei Ernährungsversuchen an der Ratte, bei der, an Stelle von Eiweiß, Gemische reiner Aminosäuren verfüttert wurden, hatte sich gezeigt, daß Methionin das Cystin der Nahrung ersetzen kann, aber nicht umgekehrt. (76, 83) Cystin kann im Körper der höheren Tiere bei Gegenwart von Methionin freigemacht werden. Der Verlauf der Synthese wurde mit Hilfe der Isopentechnik aufgeklärt. (DU VIGNEARD (86))

Ist in der Nahrung Cystin oder Cystein vorhanden, so vermindert sich der Bedarf an Methionin. Man wäre daher berechtigt, auch Cystin zu den essentiellen Aminosäuren zu zählen, denn es kann nur aus einer ganz bestimmten essentiellen Aminosäure entstehen. Eine ähnliche Situation findet sich bei den Vitaminen. Vitamin A kann durch das "Provitamin" β -Carotin ersetzt werden. (87)

Eine homologe Verbindung des Cystins, der Homocystin, ersetzt gemeinsam mit dem Cholin in der Nahrung das Methionin. (LEUTHARDT (87))

Bei der Reduktion geht Cystin nach folgender Gleichung in die Sulfhydrylform zweier Moleküle Cystein über:



Cystin bildet mit Cystein, sowie mit cysteinhaltigen Peptiden, wie Glutathion, reversible Redoxsysteme nach dem allgemeinen Schema:

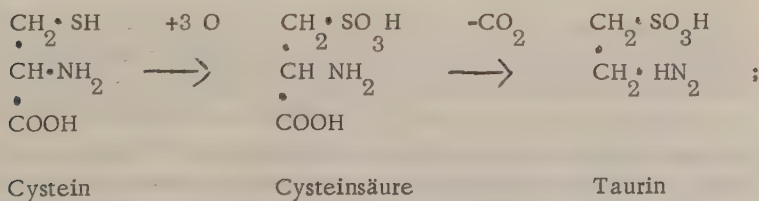


Das Redoxsystem Cystin-Cystein kann die chemisch-physiologischen Reaktionen des Körpers teils oxydierend, teils reduzierend beeinflussen. (s. S. 10)

Der Abbau des Cystins geht in der Leber, vielleicht auch in der Niere, vor sich. (HAHN, HANSOM und EISFELD (88, 96))

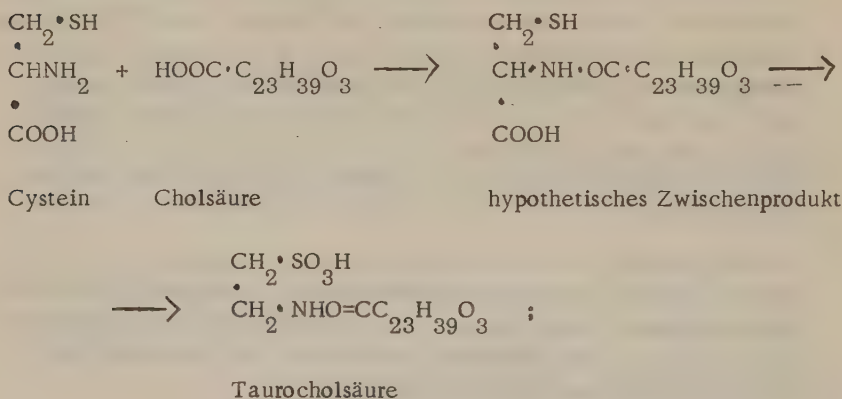
Einmal wird der organisch gebundene Schwefel zu einem beträchtlichen Teil als Sulfat oder als Thiosulfat im Urin ausgeschieden. Quantitativ spielt dieser Abbauweg die größere Rolle. Nur ein kleiner Teil des Cystins passiert als "Neutralschwefel" unverändert beide Organe. Es gibt Fermente (Desulphydrasen) in der Leber, welche die SH-Gruppe des Cysteins und des Homocystins als H_2S abzuspalten vermögen. H_2S wird zu Sulfat oxydiert. Im intermediären Stoffwechsel kann nicht nur aus Cystein selbst, sondern auch erst später aus seinen Abbaustufen, Schwefel freigemacht und ausgeschieden werden. Im Falle des Cysteins entsteht dabei primär Alpha-Aminoacrylsäure, die entweder unter Desaminierung in Brenztraubensäure übergeht oder durch das überschüssige Cystein zu Alanin reduziert wird. (SMYTHE, FROMAGEOT (87)) Der Schwefel des Cystins kann aber auch zur Stufe der Sulfinsäure oxydiert werden. Die letztere liefert Sulfit. Man hat in der Leber ein Ferment gefunden, die Desulficinase, die aus Cysteinsulfinsäure schweflige Säure abspaltet. (FROMAGEOT)

In ähnlicher Weise wie im Cystein, kann der Schwefel auch im Cystin oxydiert werden, indem sich Cystinsäure bildet. Diese Möglichkeit führt über Cystein zu Taurin, welches mit der Gallensäure die Taurocholsäure bildet. Nach Untersuchungen von FRIEDMANN (87, 23), geht die Bildung des Taurins wahrscheinlich wie folgt:



Die Reaktion ist im Reagenzglas leicht durchzuführen. In der Leber kommt eine Decarboxylase vor, welche Cysteinsäure zu Taurin decarboxy-

liert. VON BERGMANN (89) zeigte durch Versuche am Hund mit Gallenfistel bei gleichzeitiger Verabreichung von Cholsäure, daß das neugebildete Taurin als Taurocholsäure in der Galle ausgeschieden wird. So viel man heute weiß, liefert die Sulfonsäuregruppe des Taurins kein anorganisches Sulfat. Das Taurin wird wohl zum größten Teil als Taurocholsäure ausgeschieden. Es stellt also, neben dem anorganischen Sulfat, eine Endstufe des S-Stoffwechsels dar. Die Taurocholsäure zählt zu den Gallensäuren. Im Dünndarm werden durch die Fäulnisvorgänge die Gallensäuren in Cholsäure, Glykokoll und Taurin gespalten, dann zum größten Teil resorbiert und der Leber zugeführt. Die Leber paart Cholsäure aufs neue mit Glykokoll oder Taurin und scheidet sie aus. (Enterohepatischer Kreislauf). Nur ein geringer Teil erscheint unverwandelt im Kot. Die Leber bildet nur immer die Menge an Gallensäure neu, die im Kot verlorengeht. (2, 90)



Der im Harn vorkommende Schwefel ist zu einem großen Prozentsatz aus dem Cystin oxydierter Sulfatschwefel. Die Sulfate enthalten den Hauptanteil des im Urin erscheinenden Schwefels und machen etwa 60 - 85 % des Gesamtschwefels aus. (BANSI und FUHRMANN (91)) Das für den Organismus giftige Phenol, Skatol, Kresol, Indoxyl usw., Produkte der Fäulnisprozesse im Dickdarm, werden mit einem Teil des oxydierten Schwefels gepaart und im Urin als Ester- oder Ätherschwefelsäuren ausgeschieden. Er beträgt etwa 10 % des Gesamtschwefels im Urin.

Außerdem findet sich der oben erwähnte Neutralschwefel. Nach NÖCKER (92), soll er bis zu 25 % des Gesamtschwefels beim Gesunden betragen. LICHTWITZ, EDELBACHER- LEUTHARDT, POLONOVSKI und WEISS (93, 87, 94, 95) finden 10 - 20 %, BANSI (91) gibt 5 % an. Der größte Teil des Schwefels von peroral zugeführtem Cystin wird jedoch als Sulfat ausgeschieden. (HANSOM und EISFELD (96))

Die Cystinausscheidung wird nach SULLIVAN und HESS (97) mit durchschnittlich 70 - 100 mg pro Tag bei Gesunden angegeben. Gleiche Werte fanden LEY, SCHMID und MEHNERT (98, 99), gemessen mit der Sullivan - Hess - Methode. TOMPSETT und FITZPATRICK (100) ermittelten auf mikrobiologischem Wege Cystinwerte von 150 mg pro die, FRANKL (101) bei verschiedenen Kostformen einen konstanten Wert von 100 mg. MÜTING (102) gibt für die freie Cystinmenge bei 40 gesunden Menschen Durchschnittszahlen von 62 - 78 mg, die peptidgebundene Aminosäure mit 90 - 110 mg an.

Neben der Ausscheidung von Schwefel im Harn, müssen noch andere Möglichkeiten in Betracht gezogen werden. Kot, Schweiß, Speichel und Epidermis enthalten schwefelhaltige Verbindungen. LICHTWITZ (103) konnte aber feststellen, daß "diese Mengen nicht ins Gewicht fallen und im Durchschnitt peroral zugeführter Schwefel ohne Gewichtsverlust im Harn wieder auftritt."

Pharmakologie des Cystins

Die Verwendungsmöglichkeiten von Cystin als Arzneimittel ist ein ebenso vielseitiges wie umstrittenes Gebiet. Es wird in der Literatur über eine Fülle von therapeutischen Effekten berichtet.

Noch einmal angeführt sei die Fähigkeit als Redoxsystem (s.S. 17 und 10) zu wirken und seine Entgiftungsfunktion. (s. oben) Besonders mannigfaltig ist seine Verwendung zusammen mit Methionin in der Lebertherapie. Die Zufuhr schwefelhaltiger Aminosäuren soll einen günstigen Effekt auf

Leberparenchymschäden und Lebercirrhosen ausüben. HIMSWORTH und GLYNN (104) beobachten bei Einzelgaben von Cholin und Methionin die Verhütung einer Cirrhose, bei Verabreichung von Methionin und Cystin, die Verhütung einer Nekrose der Leberzellen. Sie gelangen auf Grund ihrer Versuchsergebnisse zu der Vorstellung, daß nicht nur ein quantitativer Eiweißgehalt der Nahrung, sondern auch die schwefelhaltigen Aminosäuren Cystin, Methionin und auch Cholin für einen Leberschutz wichtig sind. HARTMANN (105) gibt den schwefelhaltigen Aminosäuren im Leberstoffwechsel folgende Aufgaben:

1. Abgabe der Schwefelgruppen für eine Entgiftung intermediärer Stoffwechselprodukte. (Phenol, Skatol, Indol, Kresol)
2. Schwefelabgabe zur Entgiftung des CN-Komplexes unter Bildung von Rhodan.
3. Aufbau des für die Leberzellen wichtigen Redoxsystems Glutathion.
4. Wirkung als Schlüsselaminosäure beim Aufbau der Serumproteine und des Prothrombins durch die Leber.

Damit wäre ein großer Aufgabenbereich beschrieben, der aber in der Klinik nur zum Teil bestätigt werden konnte. In unmittelbarem Zusammenhang mit dieser Arbeit interessieren aber nur die Verwendungsmöglichkeiten des Cystins in der Carcinomtherapie.

Für eine strahlenschützende Wirkung des Cystins liegen eine Reihe von Berichten vor. HOFMAN (106) bestätigt in ausführlichen Untersuchungen den Strahlenschutz durch Cystingaben beim Tumorcarcinom der Maus, NELSON (107) beobachtet den gleichen Effekt von Cysteamin an jungen, röntgenbestrahlten Mäusen und BACQ und HERVE (108) sprechen von einem "Schutz" des Cystins gegen Röntgenstrahlen. Auch die amerikanische Atomenergiekommission empfiehlt Cystintabletten als Schutz vor einer radioaktiven Strahlung. Durch LANGENDORFF, KOCH und SAUER (109) wird die Bedeutung sulfhydrylgruppentragender Verbindungen, wie Cystin, für den biologischen Strahlenschutz unterstrichen. Man vermutet auf Grund der Befunde eine spezifische Schutzwirkung von Cystin und seiner nächsten Verwandten (Cysteamin, Homocystin) gegen die Bestrahlung von Tumoren. In vitro röntgenbestrahltes Tumorgewebe brauchte nach Behandlung mit Cystein eine deutlich höhere Strahlendosis, um das Wachstum einzuschränken, als unbehandeltes Tumorgewebe. (HALL (110))

Dagegen blieb das Cystein in der das Implantat umgebenden Lösung ohne Einfluß auf die Strahlenempfindlichkeit. Diese Wirkung, so folgert HALL, soll daher in der interzellularen Tätigkeit seiner Sulphydrilgruppen liegen. Ebenso stellen PATT, MAYER, STRAUBE und JACKSON (111) fest, daß eine an der Letalität gemessene Schutzwirkung mit dem log der Cystindosis zunimmt. Bestrahlung vor Cystingaben beeinflußt die Schutzwirkung gegenüber der nachfolgenden Bestrahlung nicht. Die Schutzwirkung von 2 fraktioniert gegebenen Cystindosen sei additiv. WEISSBERGER und HEINLE (112) kamen bei Zugabe von Glutathion oder Cystein zu einem nur kleinen Absinken der Leukozytenwerte nach Röntgenbestrahlung. Die prophylaktische Gabe von Cystin oder Stickstoff-Lost verhinderte die stets auftretende Verkleinerung der Leukozytenzahlen wesentlich. Die Art der Cystinapplikation war nicht von Bedeutung. Andere SH-gruppentragende Verbindungen erwiesen sich als unwirksam. Auch KREPP, HOFMANN, OEHLERT und VASTERLING (113) geben sowohl aus der Literatur, als auch aus eigenen Versuchen, dem Cystin eine Strahlenschutz Wirkung. Über seine Anwendung und Wirkung bei der Strahlenbehandlung von Tumoren konnten sie keine Aussagen bringen.

Arbeiten von LETTRÉ (114) berichten, daß eine mitosehemmende Wirkung metallorganischer Verbindungen bei Cystingaben aufgehoben wird. LETTRÉ nimmt an, die SH-Gruppe verbinde sich mit dem Metall unter Sulfidbildung. So konnte er Fermente wie Proteinase, Succinoxidase und Cholinesterase inaktivieren.

Abschließend sei ein Referat von ELSON (115) erwähnt, in dem er ausführt, daß alle tumorhemmenden Stoffe besser bei einer Verminderung des Nahrungseiweißes wirken würden. (DRUCKREY (116))

Toxikologie des Cystins

Die therapeutischen Cystingaben liegen zwischen 0,1 und 1 g pro die und EICHHOLTZ (117) empfiehlt sogar 2 g bei schweren Leberparenchymschäden über Monate hinweg. PFAU (76) infundierte 7 bis 14 g Cystin pro Stunde. Dabei beobachtete er Fieber und Schüttelfrost. Über Todesfälle bei i. v. Infusionen von 200 ccm einer 10 %igen Aminosäure-

lösung bei vorher bestehendem Leberschaden berichtet HOPS. (118) Im Tierexperiment verabfolgte ABDERHALDEN (119) synthetische Aminosäurengemische, reine Kohlenhydrate und reine Fette. Die Nahrung enthielt 5 % Cystin. Er fand, daß die Nierentubuli der Tiere in einzelnen Fällen mit schwerlöslichen Aminosäuren, vorzüglich Cystin- und Thyrosinkristalle, vollgestopft waren. NEWBURGH und CURTIS (120) erlebten Nierenschäden bei Ratten, wenn ihnen eine Nahrung mit 0,5 % Cystin längere Zeit gefüttert wurde. Würde man diese Menge auf den Menschen übertragen (es ist der niedrigste Satz, den wir in der Literatur antrafen), so müßte man Tagesdosen von 20 g verabreichen. Dies erst würde mit Sicherheit zu Schäden, vor allem der Nieren, führen. (BRENNER und HÜCKEL (121))

Wir hielten eine Menge von 2 g Cystin als echte Belastung und unschädliche Tagesdosis und für eine in unserem Falle geeignete Menge.

Die chemischen, physiologischen, pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften des Cystins gaben uns eine Fülle von Hinweisen und Anregungen für die Durchführung und Auswertung der Cystinbelastung.

III. T E I L

DIE CYSTINBELASTUNG

Von SULLIVAN, HESS und HOWARD (97, 122, 123) wurde eine Bestimmungsmethode für Cystin ausgearbeitet, die als absolut zuverlässig gilt. An dieser Klinik sind eine Reihe von Untersuchungen mit ihr durchgeführt worden. LEY, SCHMID, MEHNERT und KRAMPF (98, 99, 124) untersuchten den Einfluß peroraler Cystingaben auf den Stoffwechsel leberkranker und lebergesunder Personen. Dabei stellten sie fest, daß die Gesamtcystin- und Gesamtschwefelausscheidung im Urin bei Kranken mit Leberparenchymschäden und bei Gesunden nach Cystinbelastung im wesentlichen nicht verschieden ausfällt. Bei Krebskranken wurde dagegen eine ungewöhnlich niedrige Ausscheidung von Schwefel im Urin nach Cystinbelastung im 24-Stunden-Harn gemessen. Dieser Beobachtung gingen LEY und DOMAGALLA (125) in einer gesonderten Untersuchungsreihe nach. Sie belasteten 13 Gesunde und 21 Malignomkranke bei gleichbleibender Kost (tägliche Eiweißmenge 50 g) mit 2 g Cystin, um die in den nächsten 24 Stunden ausgeschiedene Schwefelmenge mit der des Vortages zu vergleichen.

Wenn wir nun bei ähnlichen Krankheitsbildern eine Cystinbelastung und Bestimmung vornahmen, geschah dies aus folgenden Gründen:

1. Das vorliegende Untersuchungsergebnis schien uns prüfenswert. Wir wollten bei der Überprüfung einen möglichst großen Kreis von Versuchspersonen erfassen, da die Zahl der Untersuchten für bindende Schlüsse bei biologischen Untersuchungen als zu klein gelten mußte.
2. Die Cystinausscheidung sollte neben der Schwefelausscheidung mitkontrolliert werden.
3. Wie oben angegeben, wird in der Literatur dem Cystin eine besondere Rolle im Carcinomstoffwechsel zugeschrieben.

Versuchsanordnung

Die Versuchspersonen, Normalfälle - wobei wir wieder echte Normalfälle von Patienten, die zwar krank waren, bei denen aber ein Malignom ausgeschlossen war, unterschieden - und Neoplasmaerkrankte, erhielten während der Versuchstage eine Standarddiät von 70 g Eiweiß, 40 g Fett und 200 g Kohlenhydrate. (23) Dabei beschränkten wir die Flüssigkeitszufuhr auf etwa 1 1/2 Liter am Tag. Die Ernährung begann einen Tag zuvor. Am nächsten und übernächsten Tag (Vortag und Belastungstag) mußten sie jeweils den 24-Stunden-Urin (von 8 bis 8^h) sammeln. In einigen Fällen ließen wir auch den Urin des dritten Tages auswerten. Wir wollten damit eventuelle Verzögerungen in der Cystinausscheidung mit in die Versuchsreihe einbeziehen. Die Versuchspersonen mußten 2 g der Aminosäure in Reinsubstanz (l-Cystin, "Pharmazell") am Belastungstag morgens 8^h mit einem Eßlöffel, in Wasser aufgeschwemmt, einnehmen.

Arbeiten von LEY, SCHMID und MEHNERT (98, 99) zeigten, wie eingangs erwähnt, daß Leberparenchymschäden auf den Abbau von Cystin, mit anderen Worten, auf die Schwefelausscheidung im Urin, keinen wesentlichen Einfluß ausüben. Die tägliche Ausscheidung von Cystin im Harn blieb auch nach der Belastung mit dieser Aminosäure konstant.

Neben der Cystinbestimmung, dem Aufgabenbereich meiner Arbeit, führte ROTH (126) gleichzeitig die quantitative Schwefelbestimmung im Harn vor und nach Cystinbelastung durch. Die ermittelten Schwefelwerte stellte er mir freundlicherweise zur Verfügung.

Kritik der Versuchsanordnung vor Besprechung der Ergebnisse: Allein wegen der Vielfalt der Krankheitsbilder konnte auf eine für alle Versuchspersonen gleiche Diät nicht geachtet werden. Kranke mit ausgedehnter Neoplasie nahmen oft kaum Nahrung zu sich. Ebenso war das Sammeln der Urine schwierig zu kontrollieren. Letzteres ist besonders wichtig, denn die endgültigen Cystin- und Schwefelwerte des 24-Stunden-Urins mußten durch Multiplikation mit der Urinmenge errechnet werden. In einigen Fällen versuchten wir durch vorheriges "Probesammeln" eine größere Genauigkeit

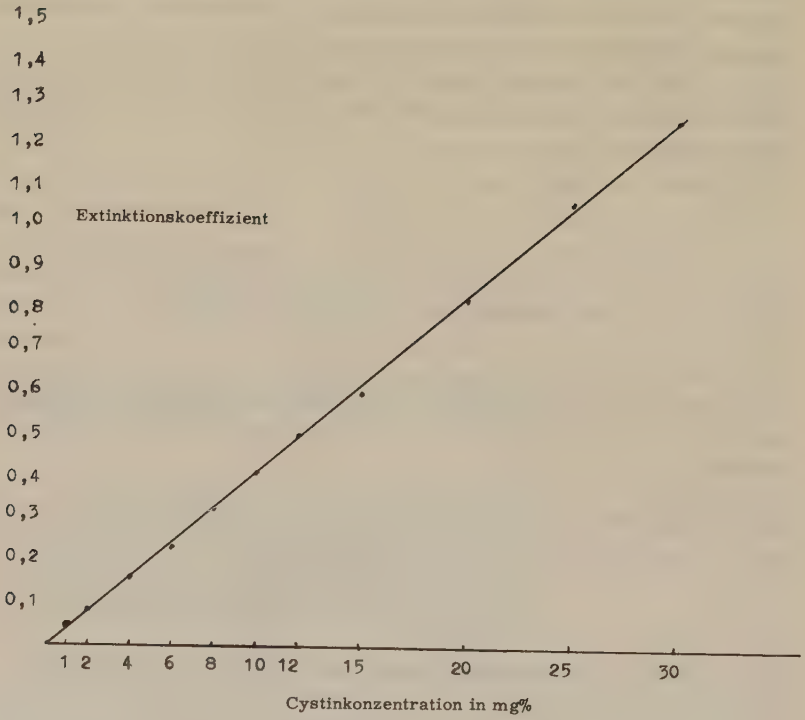
zu erhalten. Zu berücksichtigen war ferner die Therapie, unter der die Versuchspersonen standen. Wir suchten daher nach Fällen, die möglichst gute Versuchsvorbedingungen mitbrachten. Trotz allem konnten die Werte von 17 Personen nicht bei der Gesamtberechnung mit einbezogen werden. Denn bei ihnen war die Urinmenge äußerst gering, oft unwahrscheinlich niedrig. Entweder erwiesen sich die Personen als unzuverlässig oder ihr Krankheitszustand hatte ein verbindliches Sammeln nicht zugelassen. Dabei gab uns ein Vergleich der spezifischen Gewichte des Urins mit der gesamten Tagesmenge manchen Anhaltspunkt auf Zuverlässigkeit der Sammelstätigkeit.

Methode der Cystinbestimmung

Zum Zwecke des Cystinnachweises im Harn bedienten wir uns einer von SULLIVAN, HESS und HOWARD (97) angegebenen photometrischen Methode.

- Reagenzien:
1. Natrium-Amalgam, 5 %ig, purum.
 2. 1 %ige wässrige Lösung von 1,2-Naphthochinon-4-sulfonsaurem Natrium.
 3. 10 %ige Lösung von Na_2SO_3 in n/2 NaOH.
 4. 5 n NaOH.
 5. 2 %ige Lösung von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ in n/2 NaOH.

Vom 24-Stunden-Urin werden 20 ccm abpipettiert und mit 4,0 g Na-Amalgam versetzt. Sofort setzt eine kräftige Bläschenbildung ein. Das Natrium geht unter Bildung von naszierendem Wasserstoff in Lösung, Cystin wird zu Cystein reduziert und der Urin wird stark alkalisch. Ein paar-mal wird umgeschüttelt und nach Ablauf von 1 1/2 Stunden der Urin abpipettiert und 10 Minuten lang zentrifugiert. Das klare Zentrifugat wird vorsichtig in ein Reagenzglas abgegossen. Davon bringt man 7 ccm als Untersuchungsurin mit 2 ccm Naphthochinon und 7 ccm als Vergleichsurin mit 2 ccm Aqua dest. zusammen. Nach kurzem Umschütteln wird



zu beiden Urinen 10 Sekunden später jeweils 5 ccm Na-Sulfitlösung gegeben. Das Cystein bildet mit den Reagenzien einen tiefroten komplexen Farbstoff. Erst nach 30 Minuten kommen wieder jeweils zu beiden Urinen 2 ccm Natronlauge und 1 ccm Dithionit. Jedesmal muß kurz umgeschüttelt werden. Nach Zugabe der letzten Lösung nimmt die Farbintensität deutlich ab. Jetzt werden beide Urine unverzüglich in 5 mm Cuvetten in den Strahlengang des Pulfrich Stufenphotometers gebracht. Wir benutzten den Filter "S 50", der Anweisung entsprechend. Zur Kontrolle führten wir Doppelbestimmungen durch.

Die Cystinkonzentration konnte man an einer Eichkurve ablesen, die nach Cystinlösungen von 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 20, 25 und 30 mg aufgestellt wurde. Es ist eine Gerade, die durch den Nullpunkt geht. Sie folgt streng dem LAMBERT - BEER - Gesetz.

Kritik: Bei der Aufstellung der Eichkurve mußte mit n/10 HCl gearbeitet werden, da sich Cystin in Wasser fast nicht löst. Damit entspricht aber der p_H -Wert der Lösung nicht dem des Urins. Jedoch wurde durch die Reagenzien (Na-Amalgam und NaOH) in jedem Fall, bei der Versuchslösung wie beim Urin, sofort ein so starkes alkalisches Milieu hergestellt, daß das saure Ausgangsmilieu der Versuchslösung letztlich keine anderen Versuchsbedingungen haben dürfte, als der schwach saure oder alkalische Ausgangswert für das p_H des zu untersuchenden Urins.

Von entscheidender Bedeutung für den Nachweis sind noch folgende Bedingungen:

1. Alle Lösungen müssen für jeden Nachweis frisch zubereitet werden.
2. Man darf nur mit jenem Naphthochinon arbeiten, mit dem auch die Eichkurve aufgestellt worden ist. Neues Naphthochinon verlangt eine neue Eichkurve. Diese braucht nicht in jedem Fall durch den Nullpunkt zu gehen. Sie ist aber immer eine Gerade.
3. Die Zeitabstände müssen genauestens eingehalten werden.
4. Nach der letzten Reaktion ist sofort zu photometrieren.

IV. T E I L

EIGENE UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE

Im folgenden Teil finden sich die Resultate der Cystinbelastung. Zunächst werden die Versuchspersonen mit kurzen, einschlägigen Befunden der Krankengeschichten einzeln vorgestellt. Gleichzeitig sind die Ergebnisse einzeln aufgeführt. Zum Zwecke einer besseren Vergleichsmöglichkeit stellen wir letztere am Ende dieses Kapitels in Tabellenform noch einmal zusammen.

Die Fälle werden, soweit sie sich einordnen lassen, in folgende Gruppen eingeteilt:

- a. Sichere Malignomfälle.
- b. Gesunde Vergleichspersonen.
- c. Kranke Vergleichspersonen, bei denen ein Malignom jedoch ausgeschlossen ist.
- d. Sonderfälle. Darunter verstehen wir Patienten, bei denen die Diagnose nicht endgültig geklärt war; sie mußten ausgeschieden werden.

Abkürzungen

f	Frau
m	Mann
VT	Vortrag
BT	Belastungstag
NT	Tag nach der Belastung
UM	Urinmenge in ccm
Cy%	Cystinkonzentration in mg%
Cy	Cystinausscheidung in mg
Gs	Gesamtschwefelausscheidung in mg
sG	spezifisches Gewicht

a. Malignomfälle ¹⁾

1. H.W., 68 J. m

BT 15.9.55

Endgültige Diagnose: Bronchialcarcinom (Plattenepithelcarcinom) des linken Unterlappens mit teilweisem Verschluß des linken Unterlappenbronchus. Histologisch gesichert.

Mäßiger EZ und KZ. Keine nachweisbaren Metastasen. Behandlung: N-Lost, Ebewe, Bluttransfusionen (nicht zur Zeit der Cystinbestimmung). Während der Cystinbestimmung subfebrile Temperaturen, einen Tag vorher Bronchoskopie. Laborbefunde: BKS stark beschleunigt, Weltmann verkürzt, Gamma-Globuline 28,75 rel. %.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	735	5,2	38,22	529	1016
BT:	670	7,0	46,9	1068	1022

2. P.A., 65 J. m

BT 17.5.56

Endgültige Diagnose: Bronchialcarcinom, schwere allgemeine Einflußstauung.

Patient in etwas reduziertem EZ und KZ. Sicheres Neoplasma im rechten Oberfeld. Keine Temperaturen, BKS 84/98. Behandlung: Ebewe, Spasmolytica, Transfusionen (letzte am 12.5.), Infusionen (letzte am 15.5.). Das Serumeiweißbild ist, abgesehen von einer deutlichen Senkung, normal. Die Leukozytenwerte liegen zwischen 6 - 8 000.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	440	12,0	52,8	515	1027
BT:	340	11,1	37,74	405	1028

¹⁾ Die Reihenfolge der Versuchspersonen ist dieselbe wie in der Arbeit von ROTH (126).

3. K.E., 63 J. m

BT 27.4.56

Endgültige Diagnose: Bronchialcarcinom im linken Oberfeld.

Patient in sehr schlechtem EZ und AZ, ausgesprochene Kachexie. Diagnose röntgenologisch und bronchoskopisch gesichert. BKS 30/55, keine Temperaturen. Weltmann normal. Behandlung: TEM tgl. eine Tbl., Strophantin.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1480	--	--	289	1007
BT:	1360	--	--	911	1013

4. Sch.H., 56 J. m

BT 27.4.56

Endgültige Diagnose: Bronchialcarcinom im linken Unterfeld, histologisch gesichert.

Patient in gutem EZ und KZ. Röntgenologisch findet sich ein ausgedehntes Bronchialcarcinom. Metastasen sind nicht sicher nachgewiesen. Leber groß, keine Milz tastbar. BKS 33/93, Weltmann 5 KB, sonstige Laborbefunde normal. Behandlung: Colcimid, Enzy-norm, Strophantin, Calcistin.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	730	--	--	556	1016
BT:	985	--	--	511	1008

5. K.A., 56 J. m

BT 26.9.56

Endgültige Diagnose: Bronchialcarcinom, histologisch gesichert.

Patient in reduziertem AZ und EZ. Leber 2 Querfinger vergrößert, keine tastbare Milz. BKS 73/106, Weltmann 4 KB, sonst unauffällige Laborbefunde. Behandlung: Transfusionen, Megaphen, Dromoran, Supracillin, Strophantin, Somnifen, Bestrahlungen (vom 26.9. - 10.9.).

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	910	9,8	89,18	690	1018
BT:	960	12,2	117,12	1362	1023

6. L.A., 44 J. m

BT 27.9.55

Endgültige Diagnose: Lungenneoplasma im rechten Oberfeld, inoperabel, haemorrhagischer Plauraerguß.

Ausgedehntes Bronchialcarcinom, histologisch gesichert. Metastasen in mehreren Lymphdrüsengebieten. Behandlung: TEM, Mitomen, Bestrahlungen und Bluttransfusionen erst einige Tage nach der Cystinbelastung. Zur Zeit der Untersuchung Temperaturen von 38 bis 39⁰. BKS stark beschleunigt.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1550	5,7	88,35	1273	1020
BT:	890	6,2	55,18	1155	1022

7. O.R., 46 J. m

BT 23.6.56

Endgültige Diagnose: Bronchialcarcinom im rechten Oberlappen, bronchoskopisch gesichert. Lymphdrüsenmetastasen.

Patient in herabgesetztem EZ und KZ. Keine Temperaturen, BKS 98/118, Weltmann 4 KB, sonst unauffällige Laborbefunde. Behandlung: Ebewe, Infusionen.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	740	18,0	133,2	693	1022
BT:	1390	15,2	211,28	854	1013

8. H.L., 55 J. m

BT 13.10.55

Endgültige Diagnose: Magencarcinom nach Gastroenterostomie.

Patient in gutem AZ und EZ. Röntgenologisch zeigt sich ein ausgedehntes Magencarcinom, das fast die ganze Pars descendens, sowie das Antrum einnimmt. Eine Metastasierung ist nicht sicher nachzuweisen. Keine Anaemie, keine Temperaturen. BKS 38/71, Weltmann 2 KB, Alpha₁ - und Alpha₂ - Globulinvermehrung. Behandlung: Venostasin.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	600	6,7	40,2	410	1021
BT:	800	4,7	37,6	997	1011

9. S.G., 72 J. m

BT 8.10.55

Endgültige Diagnose: Magencarcinom.

Röntgenologisch zeigt sich ein ausgedehntes Magencarcinom, welches die ganze Pars descendens und das Antrum einnimmt und sich bis zum Pylorus erstreckt. Der Tumor ist inoperabel. Tumor- und Blutungs-
aemie. Alpha- und Gamma-Globulinvermehrung. Leber 2 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar. Keine besonderen Laborbefunde.

Therapie: Am 5.10. Bluttransfusion. Doxigram, Ferrolecit. Keine Temperaturen.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	880	4,2	36,96	519	1015
BT:	650	4,5	29,25	556	1015

10. W.J., 46 J. m

BT 6.10.55

Endgültige Diagnose: Blutendes Magencarcinom der großen Curvatur.

Patient in gutem AZ und EZ. Röntgenologisch zeigt sich ein ausgedehntes Magencarcinom, das sich vom unteren Teil der Fornix bis zum Angulus ventriculi erstreckt. Der Patient erhielt strenge Magenschonkost, Synkavit, Aludrox, Somnifen, Magenmischpulver und Opium. Am 5.10. Bluttransfusion. Weltmann 4 KB, BKS 29/52, febrile Temperaturen um 38°.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	800	7,2	57,6	619	1021
BT:	700	8,6	60,2	1039	1022

11. F.A., 70 J. f

BT 25.7.56

Endgültige Diagnose: Rezidivierendes Magencarcinom nach Billroth II.

Patientin in stark reduziertem AZ und EZ. Cerebrale Metastasen. Keine sicheren Lebermetastasen. BKS 32/55, Weltmann 3 KB, sonst normale Laborbefunde. Medikamente: Luizym, Enzynorm, Digilamid. Subfebrile Temperaturen, leichte hypochrome Anaemie. Bestrahlungen.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	700	--	--	452	1016
BT:	950	--	--	787	1018
NT:	550	--	--	413	1018

12. L.G., 77 J. m

BT 23.7.56

Endgültige Diagnose: Oesophaguscarcinom.

Patient in reduziertem AZ und EZ. BKS 5/10, keine Temperaturen.
Weltmann 4 KB, normale Laborbefunde. Behandlung: Dolviran,
Anaestesia, Bestrahlungen.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	700	18,0	126,0	558	1020
BT:	460	24,0	110,4	621	1028
NT:	700	15,8	110,6	619	1022

13. T.J., 75 J. m

BT 14.6.56

Endgültige Diagnose: Pancreaskopfcarcinom mit Lebermetastasen.

Reduzierter EZ und AZ. Ascites, profuse Durchfälle, starke Austrocknung. Vermehrung der Gamma-Globuline auf 35,6 rel. %, Alpha₂-Globuline 12,3 rel. %, BKS 11/31. Therapie: Infusionen, Vit. B₂-Komplex, Hepsan, Cytostatika. Sektionsbefund liegt vor.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	200	25,4	50,8	187	1010
BT:	300	26,0	78,0	300	1013

14. S.J., 62 J. m

BT 5.11.56

Endgültige Diagnose: Prostatacarcinom, Cerebralsklerose, Hirn-atrophie, Coronarsklerose.

Patient in gutem EZ und AZ. Metastasen nicht nachzuweisen. BKS 15/23, keine Temperaturen. Medikamente: Novalgin, Supracillin, Glutaminsäure.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	855	5,2	44,46	544	1021
BT:	1055	4,5	47,47	591	1012

15. S.G., 69 J. m

BT 13.6.56

Endgültige Diagnose: Metastasierendes Prostatacarcinom.

Patient ist in gutem EZ und AZ. BKS 5/10, normale Laborbefunde.
Behandlung: Honvan, Viterra. Keine Temperaturen.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1050	21,0	220,5	896	1018
BT:	900	16,2	145,8	1095	1020
NT:	1000	17,4	174,0	454	1019

16. P.T., 65 J. f

BT 8.8.56

Schlußdiagnose: Carcinom mit Lebermetastasen. Histologisch gesichert.

Patientin in gutem EZ und AZ, leicht ikterisch. Leber handbreit vergrößert, hart, grobhöckerig. Krebsnabel 2 Querfinger neben dem Nabel. Keine Milz tastbar. Ein Primärtumor ist nicht sicher nachzuweisen. BKS 78/103, Weltmann 2 KB. Behandlung: Prohepar, Vitamin B, fleischfreie Ernährung.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	650	--	--	927	1022
BT:	520	--	--	1009	1022
NT:	500	--	--	733	1027

17. M.M., 72 J. f

BT 8.10.55

Endgültige Diagnose: Malignommetastasen in der HWS, BWS, im linken Femur und beiden Lungen.

Röntgenologisch zeigen sich ausgedehnte metastatische Knochenprozesse im Bereich der unteren HWS und der gesamten BWS. Destruktionsherde im Bereich des linken unteren Rippenbogens. Blutchemie: Weltmann 5 KB, BKS 18/42, mäßige Anaemie, Gamma-Globuline 10,58 rel.%. Behandlung: Bestrahlungen.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	900	4,8	43,2	556	1019
BT:	900	6,4	57,6	1073	1022

18. L.A., 49 J. f

BT 27.5.56

Metastatische Skelettcarcinose eines Carcinoma solidum. Histologisch gesichert.

Reduzierter EZ und AZ. Röntgenologisch finden sich multiple osteolytische Knochenprozesse im Bereich der Rippen und Brustwirbel. Gleiche Veränderungen befinden sich am rechten Darmbein. Zerstörung der Sella turcica, des Dorsum und des Clivus. Behandlung mit Cytostatika und männlichem Keimdrüsenhormon. Weltmann 2 KB, Gamma-Globuline 15,1 rel.%. Keine Temperaturen, keine besonderen Laborbefunde.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	320	13,5	43,2	304	1023
BT:	820	12,8	104,96	186	1020
NT:	400	19,6	78,4	401	1020

19. G.F., 68 J. m

BT 31.7.56

Schlußdiagnose: Knochenmetastasen bei Verdacht auf Prostatacarcinom. Hypertonus, Duodenaldivertikel, Helminthiasis, Bandwurmkur.

Patient in reduziertem EZ und KZ. Keine Temperaturen, normale Laborbefunde. BKS 32/67, Weltmann 6 KB. Medikamente: Nur Strophantin zur Zeit der Cystinbelastung.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	500	--	--	300	1017
BT:	450	--	--	382	1016
NT:	600	--	--	308	1013

20. F.T., 57 J. f

BT 11.8.56

Schlußdiagnose: Multiple Skelettmetastasen eines unbekannten Primärtumors.

Patientin in reduziertem EZ und AZ. Leber und Milz nicht eindeutig beurteilbar. BKS 23/45, Weltmann 6 KB. Alle übrigen Laborbefunde normal. Behandlung: Bestrahlungen (bis 31.7.), Prostigmin, Eukodal, Dilauid, Pantopon.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	900	--	--	635	1009
BT:	750	--	--	781	1009

21. W.A., 56 J. m BT 20.6.56

Schlußdiagnose: Melanosarkom mit Metastasen.

Ausgedehnte Metastasierung in die linke Leistenbeuge. Blutchemie normal, keine Temperaturen. BKS 3/7. Behandlung: Bestrahlungen,

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1100	16,6	182,6	895	1014
BT:	1580	16,6	262,28	946	1010
NT:	1050	21,0	220,5	684	1017

22. S.M., 45 J. f BT 23.6.56

Endgültige Diagnose: Zustand nach Operation eines Uteruscarcinoms, Metastasierung des dritten LWK.

Diagnose gesichert. BKS 15/50, Weltmann 6 KB, sonst normale Laborbefunde. Behandlung mit Bestrahlungen, Dolviran.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1250	15,3	191,25	642	1020
BT:	2060	12,0	247,2	842	1007

23. P.K., 41 J. f BT 3.7.56

Schlußdiagnose: Metastasen nach Operation eines Mammacarcinoms vor 10 Jahren.

Patientin in reduziertem EZ und KZ. Ausgedehnte Metastasierung, Leber handbreit vergrößert, grobhöckerig und schmerzhaft. Keine Milz tastbar. Behandlung: Notandron, Dolantin, Bestrahlungen. BKS 50/90, kein weiterer wesentlicher Befund.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	900	22,0	198,0	353	1012
BT:	1300	15,6	202,8	662	1008
NT:	1020	--	--	427	1012

24. H.P., 47 J. m

BT 18.7.56

Endgültige Diagnose: Nierensarkom links (Zustand nach Operation), Lungenmetastasen. Histologisch gesichert.

Ausreichender KZ und AZ. Röntgenologisch kleine Lungenmetastasen im rechten Oberfeld und ausgedehnte riesige Metastasen in der gesamten Lunge. Besonderheiten: Weltmann 1 KB, BKS 103/132, leichte Anaemie, leichte subfebrile Temperaturen, bedingt durch kleine Retensionspneumonien. Behandlung mit Stickstoff-Lost, Bluttransfusion.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1925	13,6	261,8	496	1010
BT:	1620	17,8	288,36	886	1012

25. N.A., 42 J. m

BT 25.9.56

Endgültige Diagnose: Hypernephrom der rechten Niere mit Metastasen im Bereich der Mediastinallymphknoten rechts und des rechten Beckenkammes.

Patient ist in gutem EZ und AZ. Ausgedehnte Metastasierung. Leber 2 Querfinger vergrößert, derb, keine Milz tastbar, BKS 93/103, Weltmann 2 KB, etwas Eiweiß im Urin. Behandlung: Megaphen, Polamidon, Novalgin, E 39 bzw. ACTH-Schering, kleine Bluttransfusionen, Supracillin.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1230	8,4	103,32	983	1018
BT:	1250	10,2	127,5	1378	1021

26. G.K., 59 J. m

BT 13.7.56

Schlußdiagnose: Pleuraendotheliom.

Patient in reduziertem EZ und AZ. Diagnose gesichert. BKS 76/126, Temperaturen um 38⁰. Metastasen vorhanden. Behandlung: Bestrahlungen, Dolantin, Megaphen.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	800	18,2	145,6	499	1017
BT:	850	17,6	149,6	962	1018

27. H.J., 42 J. m

BT 28.8.56

Endgültige Diagnose: Gessichertes, nur partiell extirpiertes, Glioblastoma multiforme.

Patient in gutem EZ und AZ. Keine Metastasen. Laborbefunde unauffällig, keine Temperaturen. Behandlung hatte noch nicht begonnen.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	800	17,0	136,0	639	1017
BT:	1050	19,4	203,7	921	1016
NT:	1350	15,0	202,5	595	1016

28. P.J., 68 J. m

BT 8.6.56

Endgültige Diagnose: Chronische Lymphadenose. Histologisch gesichert.

Patient leidet an Drüsenschwellungen in beiden seitlichen Halsdreiecken, in beiden Supraclaviculargruben, Achselhöhlen und Leistenbeugen. Drüsenschwellungen am Hilus. Leber deutlich, Milz gering vergrößert. Besonderheiten: Gamma-Globuline 44,1 rel.%, Takata dreifach positiv, Thymol zweifach positiv, Weltmann 8 KB, Cadmiumsulfat einfach positiv. BKS 60/90, keine Anaemie. Behandlung mit TEM, Strophantin, Supracillin, Bestrahlungen. Keine Temperaturen.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1100	12,8	140,8	969	1020
BT:	900	18,2	163,8	1411	1025

29. L.J., 35 J. m

BT 4.11.55

Endgültige Diagnose: Großfollikuläres Lymphom (Hodgkin?), inkompletter Querschnitt (C_3/C_4).

Patient in mäßigem EZ und KZ. Diagnose Hodgkin nicht sicher. Bereits 1953 vereinzelt Drüsenschwellungen. Eine histologische Untersuchung einer exzidierten Drüse ergab ein großfollikuläres Lymphom. Damals wurde bestrahlt. Erneute Einweisung wegen inkompletten Querschnitts. BKS, Liquor, Serumlabilitätsreaktionen und Elektrophorese normal, Leber und Milz erheblich vergrößert. Behandlung: Bestrahlungen, TEM, Sedovegan, Vitamin B.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	890	4,3	38,27	671	1025
BT:	965	4,2	40,53	689	1016

30. L.H., 41 J. m

BT 19.5.56

Schlußdiagnose: Histologisch gesicherte Lymphogranulomatose.

Patient in gutem AZ und EZ. Im ganzen rechten oberen und unteren Halsdreieck und auch in der supraclaviculären Halsgrube findet sich ein Drüsenpaket von etwa Faustgröße, das aus großen Drüsen zusammengesetzt ist. Leber stark vergrößert, induriert, höckerig, Milz tastbar. Besonderheiten: Gamma-Globuline 31,4 rel.%, Albumine 37,0 rel.%, Refraktometerwert 8,17 %, Leukozyten 6000, keine Anaemie. BKS 21/40. Behandlung: TEM, Solarsen.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1200	10,5	126,0	710	1021
BT:	1250	10,4	130,0	959	1021

BT 5.6.56

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	700	7,0	49,0	783	1027
BT:	950	7,0	66,5	477	1030

31. K.W., 42 J. f

BT 12.10.56

Schlußdiagnose: Lymphosarkom. Histologisch gesichert.

Schlechter AZ. Ausgedehnte Schwellungen der Lymphdrüsen der linken Halsseite, beider Kieferwinkel, der Leistengegend und der Axillen. Medikamente: Salyrgan, Bestrahlungen (letzte am 10.10.). BKS 56/93, Weltmann 2 KB, sonst normale Werte.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	770	10,2	78,54	805	1016
BT:	615	7,4	45,51	837	1015

32. S.E., 62 J. m

BT 15.8.56

Endgültige Diagnose: Lymphosarkom. Histologisch gesichert.

Mäßiger EZ und KZ. Leber 2 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar, keine Milz palpabel. Ausgedehnte Lymphdrüenschwellungen. Weltmann 5 KB, BKS 18/43, Gamma-Globuline 10,6 rel.%. Behandlung, Vitamin A und B, Sina-Lost. Keine Temperaturen.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1700	--	--	697	1014
BT:	1020	--	--	825	1014

33. W.K., 20 J. m

BT 5.6.56

Schlußdiagnose: Lymphogranulomatose. Histologisch gesichert.

Patient in gutem AZ und EZ. Gering ausgedehnte Lymphogranulomatose. Befunde: Leber und Milz vergrößert. BKS 16/35, Weltmann 4 KB, Leukozytenzahlen um 20 000. Behandlung: TEM, Bluttransfusionen, antibiotischer Stoß, Röntgenbestrahlung.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1220	8,3	101,26	997	1021
BT:	900	9,1	81,9	1376	1025

34. G.F., 54 J. m

BT 28.9.56

Endgültige Diagnose: Lymphogranulomatose.

Patient inmäßigem AZ und EZ. Leber stark vergrößert, derb und höckerig. Keine Milz tastbar. BKS 59/76, Weltmann 3 KB, Gamma-Globuline 28,4 rel.%. Therapie: TEM, Eisen und Vitamine, kleine Bluttransfusionen, Enzynorm.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1140	9,4	107,16	687	1016
BT:	1200	9,8	117,6	712	1015

35. S.G., 56 J. m

BT 28.8.56

Endgültige Diagnose: Sichere Reticulosarkomatose.

Schweres Krankheitsbild. Mächtige Leber- und Milzschwellung.

Massive Drüseninfiltration. Normales rotes Blutbild, Leukozyten

30 000, davon 90 % Lymphozyten. Sonst unauffällige Befunde.

Behandlung mit ACTH, Solarsen, Folsan, B₁₂, Supracillin.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1340	6,6	88,4	764	1011
BT:	1010	10,8	109,08	993	1015
NT:	920	8,6	79,12	705	1017

b. Gesunde Vergleichspersonen

36. J.J., 44 J. m

BT 19.11.55

Endgültige Diagnose: Mittelschwere Hyperthyreose, Neurose, endogene Depression.

Patient in gutem EZ und AZ. Kein Anhalt für ein Neoplasma. BKS 8/25, keine Temperaturen. Behandlung: Sedovegan, Magenmischpulver.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1195	4,8	57,36	493	1010
BT:	1285	5,2	66,82	988	1013

37. O.R., 49 J. m

BT 26.11.55

Endgültige Diagnose: Meniere-Syndrom bei mittelschwerer Hyperthyreose. Myalgien bei Spondylosis und Spondylarthrosis.

Patient in gutem AZ und EZ. Kein Anhalt für ein Malignom. BKS 8/25. Medikamente: Sedovegan, Nicobion, Monotrean.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1095	6,2	67,89	803	1020
BT:	1970	4,2	82,74	1156	1014

38. R.A., 19 J. m

BT 20.10.55

Endgültige Diagnose: Pluriglanduläre Insuffizienz (Hyperthyreose und Hypogenitalismus).

Patient in gutem EZ und AZ. Kein Anhalt für ein Malignom. BKS 6/17, keine Temperaturen. Normale Blut- und Serumbefunde. Behandlung setzte erst nach der Cystinbestimmung ein.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1285	5,6	71,96	1091	1020
BT:	1165	9,0	104,85	1403	1022

39. M.G., 61 J. m

BT 4.9.56

Endgültige Diagnose: Aterielle Durchblutungsstörung beider Beine auf Grund von Atheromatosen.

Patient in gutem AZ und EZ. Kein Anhalt für ein Neoplasma. Laborbefunde normal. Behandlung mit Padutin.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1455	17,6	256,08	652	1014
BT:	1355	17,2	239,83	1157	1021
NT:	1200	13,0	156,0	1275	1014

c. Kranke Vergleichspersonen

40. B.A., 63 J. m

BT 29.5.56

Endgültige Diagnose: Ulcus ventriculi, Ulcus Duodeni, Polypöse Gastritis.

Die Gastroskopie ergibt das Bild eines Magenulcus, röntgenologisch zeigt sich noch ein Ulcus duodeni. Kein Anhalt für ein Neoplasma. Die Laboruntersuchungen sind unauffällig, die Senkung beschleunigt, Verkürzung des Weltmann auf 3 KB. Behandlung: Papaverin, Atropin, Aludrox und Magenschonkost.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1300	6,3	81,9	458	1010
BT:	1570	6,6	103,62	1234	1015

41. S.J., 49 J. m

BT 29.6.56

Endgültige Diagnose: Syringomyelie.

Patient in gutem AZ und EZ. Kein Anhalt für ein Malignom, keine auffälligen Laborbefunde. Behandlung: Bestrahlung.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1400	20,0	280,0	819	1017
BT:	1300	21,2	275,6	1732	1012

42. L.J., 33 J. m

BT 10.9.55

Endgültige Diagnose: Mitralinsuffizienz mit Endocarditis lenta, Zustand nach cerebraler Embolie.

Kein Anhalt für ein Neoplasma. Keine Temperaturen, keine krankhaft veränderten Laborbefunde. Geringgradige entzündliche Zeichen. Behandlung mit Penicillin.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1300	5,6	72,8	802	1016
BT:	1530	7,0	107,1	1263	1015

43. W.J., 45 J. m

BT 26.11.55

Endgültige Diagnose: Leichter Diabetes mellitus, chronische Osteomyelitis am rechten Ellbogen, erhebliche Leberparenchymschädigung.

Patient in gutem AZ und EZ. Kein Anhalt für ein Malignom. Beginnende Lebercirrhose, derbe Milzschwellung, deutliche Gamma-Globulin-Vermehrung, zweifach positiver Takata.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1600	5,4	86,4	759	1016
BT:	1090	6,1	66,49	995	1018

44. S.J., 39 J. m

BT 3.7.55

Endgültige Diagnose: Mittelschweres Asthma bronchiale mit leichtem Emphysem, mäßige Hyperthyreose.

Patient in gutem AZ und EZ. Kein Nachweis eines Neoplasmas. BKS 5/13, Temperaturen um 37^o. Keine auffälligen Laborbefunde. Be-

handlung: Supracillin, Euphyllin-Calcium, Somnifen.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	955	9,4	89,77	762	1023
BT:	1005	6,2	62,31	1120	1022

45. L.W., 43 J. m

BT 3.12.55

Endgültige Diagnose: Zustand nach akuter Poliomyelitis, Parese des linken Armes und des rechten Beines.

Patient in gutem AZ und EZ. Kein Anhaltspunkt für ein Neoplasma, Laborbefunde normal. Behandlung mit Glykokoll und medizinischer Hefe.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1060	6,5	68,9	743	1020
BT:	1030	5,1	52,53	940	1018

46. C.R., 46 J. m

BT 28.10.55

Endgültige Diagnose: Vegetative Dystonie bei chronischer Gastro-duodenitis und histaminrefraktärer Anacidität.

Patient in etwas reduziertem AZ und EZ. Kein Anhalt für ein Neoplasma. Normale Laborbefunde, keine Temperaturen, BKS 4/9. Behandlung: Magenschonkost, Magenmischpulver, Aludrox.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	425	7,1	30,17	485	1030
BT:	760	6,8	51,68	799	1022

47. U.B., 32 J. m

BT 26.10.55

Endgültige Diagnose: Chronische rezidivierende asthmoide Bronchitis, mittelschwere Hyperthyreose, leichter Myocardschaden.

Patient in ausreichendem AZ und EZ. Normale Laborbefunde, BKS 2/6, keine Temperaturen. Kein Anhalt für ein Malignom. Behandlung: Felsol, Sedovegan, Supracillin.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1580	2,5	39,5	221	1006
BT:	1740	5,2	90,48	700	1012

48. M.E., 18 J. m

BT 26.11.55

Endgültige Diagnose: Ulcus duodeni.

Patient in etwas reduziertem AZ und EZ. Die Diagnose ist röntgenologisch bestätigt. Kein Anhalt für ein Neoplasma. Blutbild, BKS, Serumlabilitätsreaktionen o.B.. Medikamente: Aludrox, Sedovegan, Magenmischpulver.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1480	5,4	79,92	953	1018
BT:	1520	5,4	82,08	1526	1020

49. E.J., 19.J. m

BT 21.7.56

Endgültige Diagnose: Chronische indirekte Bilirubinaemie ungeklärter Genese. Kein haemolytischer Ikterus.

Patient in gutem AZ und EZ. Kein Anhalt für ein Neoplasma. BKS 4/8, Serumbilirubinwerte um 2,5 mg%. Alle übrigen Laborbefunde sind normal. Behandlung mit Sedovegan.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	615	21,0	129,15	613	1022
BT:	710	27,0	191,7	1123	1023

50. M.F., 20 J. m

BT 29.6.56

Endgültige Diagnose: Chondromatose, mittelschwere Hyperthyreose, latente Tetanie.

Patient in gutem AZ. Kein Anhalt für ein Neoplasma. Normale Laborwerte, BKS 2/4, keine Temperaturen. Medikamente: Prominal, Vigantol, Vit. A.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1610	9,0	144,9	487	1011
BT:	1460	8,6	125,56	642	1008

51. H.A., 71 J. f

BT 4.5.56

Endgültige Diagnose: Cholecystitis, Gastroduodenitis, Hypertonus.

Patientin in gutem AZ. Kein Anhalt für ein Malignom. BKS 20/50, keine Temperaturen. Laborbefunde normal. Behandlung: Dolviran,

Rabro, WS 2034, Magenschonkost.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	530	18,0	95,4	183	1010
BT:	750	12,5	93,75	348	1009

52. M.F., 60 J. m

BT 31.7.56

Endgültige Diagnose: Infektiöse Mononucleose vom abdominalen Typ (Splenohepatomegalie) mit Myocarditis mononucleosa.

Patient in gutem AZ. Leber stark vergrößert, derb. Milz tastbar.

Keine Lymphdrüenschwellungen. BKS 2/4, normale Laborbefunde.

Behandlung: Myocardon, Strophantin, Solarsen.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1030	--	--	765	1019
BT:	1100	--	--	1164	1019
NT:	1160	--	--	780	1018

d. Sonderfälle

53. S.G., 59 J. m

BT 1.10.55

Schlußdiagnose: Verdacht auf Mediastinaltumor, letztlich nicht geklärt; wenn, dann nur mäßige Ausdehnung.

Patient in sehr gutem AZ. BKS 20/50, Weltmann 4 KB, sonst unauffällige Befunde. Behandlung: Bestrahlungen.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	800	5,4	43,2	565	1020
BT:	1500	7,2	113,76	888	1008

54. P.W., 52 J. m

BT 28.10.55

Schlußdiagnose: Verdacht auf retroperitoneales Benignom, vielleicht Fibroblastom.

Patient in reduziertem AZ und EZ. BKS 5/12, Serumeiweißkörper normal. Keine Temperaturen. Behandlung mit Novalgin.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	665	5,4	35,91	304	1018
BT:	470	5,4	25,38	442	1024

55. L.L., 59 J. m

BT 27.7.56

Schlußdiagnose: Resezierter Blasentumor.

Patient in gutem AZ. Leber am Rippenrand tastbar, Milz nicht palpabel. Metastasen nicht nachweisbar. BKS 10/25, keine Temperaturen. Laborbefunde normal. Behandlung: Bestrahlung.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1000	--	--	490	1018
BT:	1065	--	--	1079	1020

56. H.K., 39 J. m

BT 3.7.56

Schlußdiagnose: Zustand nach Resektion eines Rectumcarcinoms, Anus praeter.

Patient in reduziertem AZ. Lebergrenze am Rippenbogen, Milz nicht tastbar. Kein Nachweis von Metastasen. BKS normal, normale Blut-chemische Untersuchungen. Behandlung: Bestrahlung.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	600	--	--	525	1024
BT:	770	--	--	994	1023
NT:	800	--	--	689	1023

57. H.W., 31 J. m

BT 31.8.56

Schlußdiagnose: Mediastinaltumor.

Patient in gutem AZ. Kein Anhalt für ein Carcinom (Dermoidcyste? Pericardtumor? Vorhofaneurysma?). BKS 5/9, keine Temperaturen.

Weltmann 5 KB, sonst normale Laborbefunde. Behandlung erst nach der Cystinbelastung.

	UM	Cy%	Cy	Gs	sG
VT:	1500	10,0	150,0	780	1021
BT:	1580	12,2	192,76	1268	1021

Übersicht über die Ergebnisse der Cystinbelastung

a. Malignomfälle

Lfd.	UM		Cy%		Cy		Gs	
Nr.	VT	BT	VT	BT	VT	BT	VT	BT
1.	735	670	5,2	7,0	38,22	46,9	529	1068
2.	440	340	12,0	11,1	52,8	37,74	515	405
3.	1480	1360	--	--	--	--	289	911
4.	730	985	--	--	--	--	556	511
5.	910	960	9,8	12,2	89,18	117,12	690	1362
6.	1550	890	5,7	6,2	88,35	55,18	1273	1155
7.	740	1390	18,0	15,2	133,2	211,28	693	854
8.	600	800	6,7	4,7	40,2	37,6	410	997
9.	880	650	4,2	4,5	36,96	29,25	519	556
10.	800	700	7,2	8,6	57,6	60,2	619	1039
11.	700	950	--	--	--	--	452	787
12.	700	460	18,0	24,0	126,0	110,4	558	621
13.	200	300	25,4	26,0	50,8	78,0	187	300
14.	855	1055	5,2	4,5	44,46	47,47	544	591
15.	1050	900	21,0	16,2	220,5	145,8	896	1095
16.	650	520	--	--	--	--	927	1009
17.	900	900	4,8	6,4	43,2	57,6	556	1073
18.3	320	820	13,5	12,8	43,2	104,96	304	186
19.	500	450	--	--	--	--	300	382
20.	900	750	--	--	--	--	635	781
21.	1100	1580	16,6	16,6	182,6	262,28	895	946
22.	1250	2060	15,3	12,0	191,25	247,2	642	842
23.	900	1300	22,0	15,6	198,0	202,8	353	662
24.	1925	1620	13,6	17,8	261,8	288,36	496	886
25.	1230	1250	8,4	10,2	103,32	127,5	983	1378
26.	800	850	18,2	17,6	145,6	149,6	499	962
27.	800	1050	17,0	19,4	136,0	203,7	639	921
28.	1100	900	12,8	18,2	140,8	163,8	969	1411
29.	890	965	4,3	4,2	38,27	40,53	671	689
30.	1200	1250	10,5	10,4	126,0	130,0	710	959
31.	770	615	10,2	7,4	78,54	45,51	805	837
32.	1700	1020	--	--	--	--	697	825
33.	1220	900	8,3	9,1	101,26	81,9	997	1376
34.	1140	1200	9,4	9,8	107,16	117,6	687	712
35.	1340	1010	6,6	10,8	88,4	109,08	764	993

b. Gesunde Vergleichspersonen

Lfd. Nr.	UM		Cy%		Cy		Gs	
	VT	BT	VT	BT	VT	BT	VT	BT
36.	1195	1285	4,8	5,2	57,36	66,82	493	988
37.	1095	1970	6,2	4,2	67,89	82,74	803	1156
38.	1285	1165	5,6	9,0	71,96	104,85	1091	1403
39.	1455	1355	17,6	17,2	256,08	239,83	652	1157

c. Kranke Vergleichspersonen

Lfd. Nr.	UM		Cy%		Cy		Gs	
	VT	BT	VT	BT	VT	BT	VT	BT
40.	1300	1570	6,3	6,6	81,9	103,62	458	1234
41.	1400	1300	20,0	21,2	280,0	275,6	819	1732
42.	1300	1530	5,6	7,0	72,8	107,1	802	1263
43.	1600	1090	5,4	6,1	86,4	66,49	759	995
44.	955	1005	9,4	6,2	89,77	62,31	762	1120
45.	1060	1030	6,5	5,1	68,9	52,53	743	940
46.	425	760	7,1	6,8	30,17	51,68	485	799
47.	1580	1740	2,5	5,2	39,5	90,48	221	700
48.	1480	1520	5,4	5,4	79,92	82,08	953	1526
49.	615	710	21,0	27,0	129,15	191,17	613	1123
50.	1610	1460	9,0	8,6	144,9	125,56	478	642
51.	530	750	18,0	12,5	95,4	93,75	183	348
52.	1030	1100	--	--	--	--	765	1184

3-tägige Beobachtungen bei Malignomkranken

Lfd. Nr.	UM			CY%			Cy			Gs		
	VT	BT	NT	VT	BT	NT	VT	BT	NT	VT	BT	NT
11.	700	950	550	--	--	--	--	--	--	452	787	413
12.	700	460	700	18,0	24,0	15,8	126,0	110,0	110,6	558	621	619
15.	1050	900	1000	21,0	16,2	17,4	220,5	145,8	174,0	896	1095	454
16.	650	520	500	--	--	--	--	--	--	927	1009	733
18.	320	820	400	13,5	12,8	19,6	43,2	104,96	78,4	304	186	401
19.	500	450	600	--	--	--	--	--	--	300	382	308
21.	1100	1580	1050	16,6	16,6	21,0	182,6	262,2	220,5	895	946	684
23.	900	1300	1020	22,0	15,6	--	198,0	202,8	--	353	662	427
27.	800	1050	1350	17,0	19,5	15,0	136,0	203,7	202,5	639	921	595
35.	1340	1010	920	6,6	10,8	8,6	88,4	109,0	79,1	764	993	705

Durchschnittswerte:

	Malignomfälle (Nr. 1 - 35)	Gesunde Vergleichspersonen (Nr. 36 - 39)	Kranke Vergleichspersonen (Nr. 40 - 52)	Gesunde Vergleichspersonen aus der Arbeit von MEHNERT (Nr. 1 - 8)
24-St.-Urinmenge in ccm am VT	943,0	1257,5	1145	720
24-St.-Urinmenge in ccm am BT	954,8	1443,8	1197,3	960
Differenz der Urinmenge in ccm	11,8	186,3	52,3	240
Anstieg der Urin- menge in %	1,13	14,8	4,5	33,9
Cystinkonzentration in mg% am VT	11,78	8,55	9,7	11,66
Cystinkonzentration in mg% am BT	12,16	8,9	9,8	13,29
Differenz der Kon- zentration in mg %	0,38	0,35	0,1	1,63
Anstieg der Kon- zentration in %	3,2	0,42	1,0	13,9
Cystinausscheidung in mg am VT	105,73	113,23	99,9	82,97
Cystinausscheidung in mg am BT	118,19	123,56	108,53	130,49
Differenz der Aus- scheidung in mg	12,46	10,24	8,63	47,52
Anstieg der Aus- scheidung in %	11,6	9,04	8,6	57,35
Schwefelausschei- dung in mg am VT	635,9	759,8	619,2	654,33
Schwefelausschei- dung in mg am BT	859,4	1176	1045,1	1111,13
Differenz der Aus- scheidung in mg	223,5	416,2	425,9	456,80
Anstieg der Aus- scheidung in %	34,8	54,08	69,0	69,8

V. T E I L

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Ein Überblick über die Durchschnittszahlen der einzelnen Werte ergibt eine sehr große Schwankungsbreite, die sich auf alle Versuchsgruppen erstreckt. Trotz einer großen Zahl von Versuchspersonen ist bei einer statistischen Auswertung eine deutliche Signifikanz der Durchschnittswerte nicht gegeben. Es zeigen sich jedoch einige charakteristisch wiederkehrende Beobachtungen.

Die Urinausscheidung

Zu der Betrachtung der durchschnittlichen Urinausscheidung sei zunächst auf die Unterschiede in den einzelnen Gruppen hingewiesen. Bei den Malignomfällen ist die Urinmenge, im Vergleich zu den gesunden Personen, am Vortag um 300 ccm, am Belastungstag um 500 ccm, niedriger. Die kranken Vergleichspersonen zeigen gegenüber den Gesunden Differenzen von 100 ccm am Vortag und 250 ccm am Belastungstag, MEHNERT (99) hat deutlich niedrigere Werte für gesunde Personen am Vor- und Belastungstag. Dies dürfte an seinen eigenen Versuchsbedingungen liegen. Trotzdem sind seine Cystinwerte für uns vergleichsweise von grossem Interesse. (siehe Seite 50) Während in den anderen Gruppen eine Diurese am Belastungstag eintritt, findet sich für die Malignomfälle nur ein geringer Unterschied zwischen Vor- und Belastungstag.

Ein allgemeiner diuretischer Effekt war auch aus den Arbeiten von LEY, SCHMID (98), MEHNERT (99) und DOMOGALLA (125) ersichtlich. Für die Normalfälle und wohl auch für die meisten anderen Krankheitsbilder

reicht die Erklärung einer Diurese nach Cystingaben bei Eiweißmangel-ödem nicht aus. Bei den in Betracht kommenden Fällen fehlte jenes durch Eiweiß- oder Cystinmangel hervorgerufene Ödem. Für einige Malignomfälle spielte sicher eine Austrocknung der Patienten eine Rolle. Meistens handelte es sich hier aber um Personen, die noch einen guten Allgemeinzustand aufwiesen. Eine endgültige Erklärung kann nur eine Betrachtung der Schwefelwerte geben.

Am einfachsten wäre es, die schwankenden Werte der Diurese auf die Ungenauigkeit der Patienten beim Sammeln des Urins zurückzuführen. Diese Möglichkeit kommt sicher bei einigen Fällen in Betracht, kann aber nicht auf die große Versuchsreihe angewendet werden. Auch eine zu große Cystinkonzentration für die Niere, die der Körper durch eine erhöhte Urinausscheidung auszugleichen versucht, dürfte bei unserer Versuchsmenge nicht in Betracht kommen. (MEHNERT (99), ABDERHALDEN (119), CURTIS (120), COX (127)) Der weitaus größte Teil der zugeführten 2 g Cystin erscheint im Harn nicht als Aminosäure, sondern als Sulfat (siehe Seite 18). Diese Sulfationen sind bekanntlich besonders diuresefördernd. Das Sulfat widersetzt sich sogar einer Resorption in den Tubuli und ist nach REIN (128) bestimmt zu den "Nichtschwellenstoffen" zu zählen, zu Substanzen also, die auch bei einer bestimmten physiologischen Schwelle nicht rückresorbiert werden. Die Sulfatdiurese kommt also mit großer Sicherheit für eine erhöhte Urinausscheidung in Frage; sie ist vielleicht allein dafür verantwortlich zu machen.

Die Cystinkonzentration

Erwartungsgemäß kommt es bei der Betrachtung der Cystinkonzentration für die Malignomkranken zu einem höheren Anstieg, als es bei gesunden und kranken Vergleichspersonen der Fall ist. Dies dürfte auf die verhältnismäßig geringe Diurese der Malignomkranken zurückzuführen sein. Die Gruppe der gesunden und kranken Vergleichspersonen bietet nur einen geringen Anstieg der Cystinkonzentration, dafür aber eine Diurese. Die Werte von MEHNERT (99) liegen für den Vor- und Belastungstag höher. In allen Gruppen zeigt sich ein Anstieg der Cystinkonzentration bei der Cystinbelastung.

Die Cystinausscheidung

Die Cystinausscheidung, ein Produkt von Urinausscheidung und Cystinkonzentration, bietet ein wesentlich ausgeglicheneres Bild, als die vorher genannten Durchschnittswerte. Alle Gruppen haben am Vortag nahezu gleiche Durchschnittswerte. Für den Belastungstag liegt der Ausscheidungswert für alle Gruppen um 8 bis 12 % höher. Eine Ausnahme sind die Angaben von MEHNERT (99) mit einem höheren Anstieg, der aber für unseren Vergleich noch in der Schwankungsbreite liegt. Unterschiede lassen sich für die Cystinausscheidung in den einzelnen Gruppen nicht feststellen. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß am Belastungstag eine allgemein höhere Cystinausscheidung erfolgt, die aber für die Gruppe der Malignomkranken, im Vergleich zur Gruppe der Gesunden und der der Kranken, nicht zu charakteristischen Unterschieden führt.

Bei einigen Fällen wurde auch am Tag nach der Belastung mit Cystin der Cystin- und Schwefelwert gemessen. (siehe Seite 49) Es fand sich für diesen "Nachttag" ein Wert, der im Durchschnitt auf den des Vortages zurückgegangen war.

Die Gesamt-Schwefel-Ausscheidung

Ein Blick auf die von ROTH (126) gleichzeitig ermittelten Tabellenwerte für Schwefel läßt einen deutlichen Unterschied erkennen: In allen Gruppen ist am Belastungstag ein Anstieg der Durchschnittswerte um etwa 400 bis 450 mg zu erkennen. Nur die Gruppe der Malignomkranken bildet eine Ausnahme. Sie zeigt einen Durchschnittswert von nur 223 mg Schwefel für den Belastungstag. (Schwefelmenge von 2 g Cystin = 533, 7 mg). Diese Beobachtungen machten auch LEY und DOMOGALLA (125) unter den gleichen Versuchsbedingungen. Die Diurese ist in allen Fällen bei den Malignomkranken geringer als bei den Vergleichsfällen. Die verminderte Schwefelausscheidung dürfte allein dafür verantwortlich sein. (siehe Seite 51)

Der Unterschied in den Schwefelwerten zwischen den Malignomkranken und den gesunden und kranken Vergleichspersonen, bei den Durchschnittswerten, war für uns, trotz der hohen Schwankungsbreite, beachtenswert. Wenn wir nach den Gründen dieses unterschiedlichen Verhaltens suchen, könnten folgende Möglichkeiten in Betracht gezogen werden:

- a) Die Resorption des Cystins im Darm könnte bei den Malignomkranken gestört sein. Anhaltspunkte dafür ergaben sich aber nicht. Unsere Patienten wiesen keine nennenswerten Magen - Darmstörungen auf. Eigene Versuche mit intravenös appliziertem Cystin scheiterten an der zulässigen Dosierung.
- b) Aus den Literaturangaben in der Einleitung ist zu entnehmen, daß im Tierversuch bei cystinreicher Ernährung Blastome schneller wachsen sollen als bei cystin- oder eiweißarmer Diät.
- c) Eine weitere Ursache der verminderten Schwefelausscheidung bei Malignomkranken könnte eine Veränderung der Leberfunktion sein. Unsere Malignomfälle zeigten jedoch keine groben Leberparenchymschäden. Nur in seltenen Fällen waren die einschlägigen Leberfunktionsproben pathologisch verändert. Zudem wiesen LEY und MEHNERT (99) nach, daß Gesunde und Leberkranke mit mittelschweren Leberparenchymschäden bei Cystinbelastung keine Veränderung der Ausscheidungswerte für Cystin zeigen.
- d) Eine vierte Möglichkeit wäre eine Störung der Nierenfunktion, die zu einer Retention von Cystin oder Schwefel führen könnte. Wir haben aber keinen Anhalt für eine Retention anderer harnpflichtiger Substanzen bei den Malignomkranken, und es ist nicht einzusehen, daß eine selektive Störung der Nierenfunktion vorliegen sollte.

Alle unsere Erwägungen sind mit großer Zurückhaltung und Kritik zu verstehen. Wir fanden nur, daß bei Malignomkranken die Schwefelausscheidung bei Belastungen mit 2 g Cystin im folgenden 24-Stunden-Harn geringer ist, als bei gesunden Vergleichspersonen. Die Cystinausscheidung bleibt in jedem Fall vor und nach der Cystinbelastung gleich.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei Untersuchungen über den Cystinstoffwechsel an Gesunden und Leberkranken hatte man nach Cystinbelastungen in der Zeiteinheit von 24 Stunden eine höhere Gesamtschwefelausscheidung im Urin als bei Tumorkranken gefunden. Diese Ergebnisse und Angaben in der Literatur über den Cystinstoffwechsel bei Malignomkranken schienen uns prüfenswert.

Der 24-Stunden-Harn von 82 Versuchspersonen wurde vor und nach einer peroralen Gabe von 2 g Cystin gemessen und mit der Modifikation einer Methode, die SULLIVAN und HESS (97) angaben, auf seinen quantitativen Cystingehalt untersucht. Durch ROTH (126) wurde gleichzeitig der quantitative Gesamtschwefel bestimmt, sodaß Harnmenge, Cystin- und Schwefelwerte vor und nach Belastung vorlagen und in Beziehung zueinander gebracht werden konnten. Diese Werte gestatten eine verbindliche Aussage über die Cystinverwertung des Organismus überhaupt.

Es zeigte sich eine sehr große Schwankungsbreite der Ergebnisse, sodaß sich keine statistische Signifikanz ergab und eine klare Meinungsbildung hinsichtlich des Cystins im Stoffwechsel Tumorkranker wegen vieler ineinandergreifender Faktoren außerordentlich schwierig war. Lediglich folgende diskutierte Ergebnisse zeichneten sich aus den vorliegenden Werten ab:

1. Eine Cystinbelastung von 2 g pro die - eine Begründung für diese Menge wurde in der Arbeit gegeben - bewirkt regelmäßig bei Gesunden eine Diurese von durchschnittlich 15 %, bei Malignomkranken dagegen nur eine solche von 1 %.
2. Die Gesamtcystinausscheidung im 24-Stunden-Harn ist bei Gesunden und Malignomkranken am Vortag nahezu konstant; sie zeigt am Belastungstag für beide Gruppen eine gleichmäßige Zunahme von durchschnittlich 10 %.

3. Die quantitative Bestimmung des Gesamtschwefels im 24-Stunden-Harn ergibt für Gesunde und Malignomkranke am Vortag nahezu gleiche Werte. Am Belastungstag scheiden die Gesunden fast den gesamten durch Cystin zugeführten Schwefel quantitativ wieder aus, während sich bei den Malignomkranken nur halbe Werte für die Schwefelausscheidung zeigen. Cystin und Schwefelbestimmungen am dritten Tag ergaben wieder die gleichen Ausgangswerte wie am Vortag.
4. Eine mögliche therapeutische Konsequenz wäre eine cystin- bzw. eiweißarme Ernährung für Tumorkranke.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Bauer, K.H.: Das Krebsproblem. Springer-Verlag
Berlin-Göttingen-Heidelberg (1949)
2. Landois, L. und R. Rosemann:
 Physiologie des Menschen. Verlag Urban &
 Schwarzenberg München-Berlin (1955)
3. Warburg, O.: Über den Stoffwechsel der Tumoren.
 Berlin (1926)
4. Warburg, O., F. Wind und E. Negelein:
 Klin. Wschr. (1926) 829
5. Warburg, O. und Christian:
 Naturw. (1942) 48/49, 731
6. Warburg, O. und Christian:
 Biochem. Z. (1943) 314, 399
7. Euler, H. v. und G. v. Hevesy:
 Danske Vidensk. Selsk. Biol. Medd. (1942)
 17, 1
8. Euler, H. v.: Biochemie der Tumoren. Stuttgart (1942)
9. Euler, H. v.: Dtsch. med. Wschr. (1938) 1712
10. Euler, H. v.: Chemie und Krebs. Berlin (1940) 51
11. Greenstein, J.F.: A.A.A.S. Research Confer. Canc. Washing-
 ton (1945) 192
12. Greenstein, J.P.: Biochemistry of Cancer. New York (1947)
13. Edlbacher, S. und W. Kutscher:
 Z. physiol. Chem. (1931) 199, 200; (1932)
 207, 1

14. Gutman, A.B.: J. amer. med. Assoc. (1942) 120, 1112
15. Gutman, A.B., E.B. Gutman und J.M. Robinson:
Amer. J. Canc. (1940) 38, 103
16. Gutman, E.B., E.F. Sproul und A.B. Gutman:
Amer. J. Canc. (1936) 28, 485
17. Hinsberg, K.: Das Geschwulstproblem in Chemie und Physiologie. Dresden und Leipzig (1942)
18. Euler, H.v. und B. Skarzynsky:
Z. physiol. Chem. (1940) 265, 133
19. Bürger, M. und K. Plötnner:
Klin. Wschr. (1941) 1209
20. Jowett: Brit. Biochem. J. (1931) 25, 1991
21. Karrer, P.: Lehrbuch der organischen Chemie.
Thieme-Verlag Leipzig (1943)
22. Vogt, H.: Grundzüge der pathologischen Physiologie.
Verlag Urban & Schwarzenberg München-Berlin (1953)
23. Grosse-Brockhoff, F.: Einführung in die pathologische Physiologie.
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1950)
24. Bonsdorff: Fol. haemat. (1938) 59, 184
25. Wunderly, Ch. und F. Wührmann:
Die Serumeiweißkörper des Menschen.
B. Schwabe Basel (1947)
26. Kögl, F.: Klin. Wschr. (1939) 18, 801;
Naturw. (1942) 46, 47
27. Wichterle, O.: Allg. organische Chemie. Akademie Verlag
Berlin (1955)
28. Dittmar, C.: Z. Krebsforschung (1933) 49, 397; (1940)
50, 472

29. Behrens, O.K., F. Lipmann, M. Cohn und D. Burk:
Science (N.Y.) (1940) 92, 32
30. Waldschmidt-Leitz, Mayer und Hatschek:
Z. physiol. Chem. (1939/40) 262
31. Abderhalden, R.: Vitamine, Hormone, Fermente. Berlin-
Wien (1943)
32. Bayerle, H. und F.H. Podloucky:
Z. Krebsforschung (1949) 50, 220
33. Bayerle, H. und F.H. Podloucky:
Z. physiol. Chemie (1940) 264, 189
34. Bayerle, H. und F.H. Podloucky:
Biochem. Z. (1940) 304, 259; (1940) 305,
227; (1941) 307, 159
35. Herken, H. und H. Erxleben:
Z. physiol. Chemie (1940) 264, 251; (1941)
269, 47
36. Reimann:
Amer. J. Canc. (1931) 15, 2149
37. Hammett:
Arch. Path. (Amer.) (1929) 8, 575
38. Hopkins, F.G.: Lancet (1923) 1, 1251
39. Schoonover:
Amer. J. Canc. (1935) 23, 311
40. Ewing, J.: Neoplastic Diseases. W.B. Saunders Company,
Philadelphia (1940)
41. Akesson:
Soc. Physiol. Scand. D. (1942) 4, 362
42. Eades, C.H. and R. Pollak:
J. Nat. Cancer Inst. (Bethesda) (1954) 15, 421
43. Paolino, W. und F. Gavosto:
Minerva medica (1953) 1/2, 20
44. Kolthoff, J.M., W. Sticks, L. Morsen und A. Heyndrickx:
J. Nat. Cancer Inst. (Bethesda) (1954) 14, 1233

45. Müting, D.: Zeitschr. f. klin. Med. (1951) 147, 478
46. Müting, D.: Zeitschr. f. d. g. i. Med. (1954) 13, 638
47. Dirr, K. und E. Dietz: Zeitschr. f. d. g. i. Med. (1954) 19/20, 977
48. Sassenrath, N.M., M. Greenberg, S. Keffer und R. Sills:
Cancer Res. (1954) 14, 563
49. Hirsch, H. und J. Hirsch:
Ztschr. f. Krebsf. (1953-54) 59, 276
50. Borström, H.: Acta path. scand. (1954) 35, 1
51. Gosh, D. und A. Cardy:
Cancer Res. (1952) 12, 232
52. Argus, F.M.: Brit. J. Cancer (1953) 7, 273
53. White, J. und J. Edwards:
J. Nat. Cancer Inst. (1942) 2, 535
54. White, J. und J. Edwards:
Cancer Res. (1943) 3, 417
55. White, J. und J. Edwards:
Cancer Res. (1943) 3, 129
56. White, J. und H.B. Andervont:
Cancer Res. (1943) 3, 710
57. White, F. und J. White:
Cancer Res. (1943) 3, 141
58. White, R. und J. White:
Cancer Res. (1946) 6, 500
59. White, J. und G.B. Mider:
Cancer Res. (1941) 1, 978
60. Greenstein, J.P.: Cancer Res. (1943) 3, 709
61. White, J., G.B. Mider und W.E. Heston:
Cancer Res. (1943) 3, 707

62. Dobrovolskaia-Zavadskaia, N. und P. Zephiroff:
Cancer Res. (1941) 1, 325
63. Mori, K.:
Cancer, Res. (1941) 1, 830
64. Greenstein, J.P. und F.M. Leuthardt:
Cancer Res. (1945) 5, 123
65. Harris, P.N., M.E. Krahle und H. Clowes:
Cancer Res. (1946) 6, 487
66. Allison, J.B., R.W. Wannemacher, R. Hilf, J.F. Migliarese und
M.L. Cossley: Berichte über die ges. Physiol. (1955) 177
67. Greenstein, J.P. und F.M. Leuthardt:
Cancer Res. (1946) 6, 442
68. Greenstein, J.P. und F.M. Leuthardt:
Cancer Res. (1945) 5, 57
69. Hansom, H. und G. Eisfeld:
Ztschr. f.d.g.i. Med. (1952) 17, 801
70. Kit, S. und J. Awapara:
Cancer Res. (1953) 13, 649
71. Konsuloff, S.:
Z. Krebsf. (1937) 45, 347
72. Rose:
n. Kniss, E.: Pharmazie (1948) 6
73. Müller, F.v.:
n. Bauer, K.H.: Das Krebsproblem.
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg
(1949)
74. Euler, H.v. und B. Skarzynsky:
Z. physiol. Chemie (1940) 265, 133
75. Hinsberg:
n. Bauer, K.H.: Das Krebsproblem.
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg
(1949)
76. Pfau, P.:
Med. Klin. (1946) 13, 249
77. Balint, P. und M. Balint:
Bioch. Z. (1940) 305, 310

78. Balint, P. und M. Balint: Bioch. Z. (1940), 306, 296
79. Balint, P. und M. Balint: Bioch. Z. (1941) 308, 83
80. Balint, P. und M. Balint: Bioch. Z. (1942) 313, 192
81. Balint, P. und M. Balint: Bioch. Z. (1943) 315, 41
82. Eichholtz, F.: Lehrbuch der Pharmakologie. Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1948)
83. Emmrich, R.: Klin. Wschr. (1951) 29, 5/6, 82
84. Tarver und Schmidt: J. biol. Chemistry (1939) 130, 67
85. Tarver und Schmidt: App. Physics 12, 323 C 41 II 3091
86. Du Vigneard: Zit. n. Leuthardt, F.: Lehrbuch der physiologischen Chemie. Verlag Walter de Gruyter Berlin (1955)
87. Leuthardt, F.: Lehrbuch der physiologischen Chemie. Verlag Walter de Gruyter Berlin (1955)
88. Hahn, A.: Physiologische Chemie. Enke Verlag Stuttgart (1946)
89. Bergmann, G. v.: Diss. Straßburg (1903)
90. Minnibeck, H.: Bioch. Z. (1933) 257, 160
91. Bansi, H. und G. Fuhrmann:
Klin. Wschr. (1948) 358
92. Nöcker, J.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. (1948) 195, 71
93. Lichtwitz, L.: Klinische Chemie. (1931)
94. Polonovski, M.: Med. Biochemie. K.F. Haug-Verlag (1953)
95. Weiss, M.: Bioch. Z. (1911) 27, 175
96. Hansom, H. und G. Eisfeld:
Ztschr. f. d. g. i. Med. (1952) 17, 801
97. Sullivan, M. T. und C. Hess:
J. biol. Chemistry (1936) 116, 221

98. Schmid, E.: Diss. München (1950)
99. Mehnert, H.: Diss. München (1954)
100. Tompsett, S.L. und J. Fitzpatrick:
 Brit. J. exp. Path. (1950) 31, 70
101. Frankl, W. und M.S. Dunn:
 Arch. of Bioch. (1947) 13, 93
102. Müting, D.: Hoppe-Seyler-Ztschr. f. physiol. Chemie
 (1954) 297, 61
103. Lichtwitz, L.: n. Ley, H.: Habilit. München (1952)
104. Himsworth, H.P. und C.E. Glynn:
 Lancet (1944) 1, 457;
 Cl. Sci. (1944) 5, 93
105. Hartmann, F.: Dtsch. Arch. f. kli. Med. (1949) 196, 412
106. Hofman, F.: Strahlentherapie (1954) 95
107. Nelson, A.: Acta radiol. (1954) 42
108. Bacq, Z.M. und H. Herve:
 Strahlentherapie (1954) 95
109. Langendorff, H., R. Koch und H. Sauer:
 Strahlentherapie (1954) 93; (1954) 95
110. Hall, B.V.: Cancer Res. (1952) 12, 787
111. Patt, H.M., S.H. Mayer, R.L. Straube und E.M. Jackson:
 Berichte ü.d.wiss. Biologie (1955) 94
112. Weißberger, A.S. und W. Heinle:
 J. of labor. and clin. Med. (1950) 36, 872
113. Krepp, R.K., D. Hofmann, G. Oehlert and H.W. Vasterling:
 Klin. Wschr. (1955) 1 - 26, 192
114. Lettré, H.: Ztschr. f. Krebsf. (1948-50) 56
115. Elson, A.: Ztschr. f. Krebsf. (1950) 57, 191

116. Druckrey: Dtsch. med. Wschr. (1954) 2, 166
117. Eichholtz, F.: Lehrbuch der Pharmakologie. Springer-Verlag
Berlin-Göttingen-Heidelberg (1947)
118. Hopps: J. of labor. and clin. Med. (1943) 28, 1203
119. Abderhalden, R.: Arch. ges. Physiol. (1922) 195, 204
120. Newburgh und Curtis: Arch. inter. med. 39, 817
121. Beumer und Hückel: Klin. Wschr. (1937) 3, 78
122. Hinsberg und Lang: Med. Chemie. Verlag Urban & Schwarzen-
berg
123. Emmrich, R.: Z. f. d. g. i. Med. (1950) 5, 402
124. Krampf, K.: Diss. München (1955)
125. Domogalla, H. und H. Ley:
Ztschr. f. klin. Med. (1953) 152, 240
126. Roth, R.: Diss. München, noch in Arbeit
127. Cox, Smythead and Fishbad:
J. biol. Chem. (1929) 82, 95
128. Rein, H.: Physiologie des Menschen. Springer-Verlag
Berlin-Göttingen-Heidelberg (1947)

Abschließend möchte ich Herrn Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL für die Annahme der Arbeit und Herrn Professor Dr. H. LEY für das Thema und für seine Hilfe beim Zustandekommen der Arbeit meinen verbindlichsten Dank sagen.

L E B E N S L A U F

Ich, Friedrich Steger, wurde am 2. September 1931 in Weilheim geboren, als drittes Kind des Pfarrers Gustav Steger und seiner Ehefrau Erika, geborene Wüst. Mit 7 Jahren kam ich in die Volkschule in Weilheim. Dort besuchte ich zwei Klassen und trat, als meine Eltern im Sommer 1939 nach Großelfingen bei Nördlingen umzogen, in die dortige Volksschule ein. 1942 wechselte ich zur Oberschule in Nördlingen über. Im Juli 1951 bestand ich hier die Reifeprüfung. Für das Wintersemester 1951/52 schrieb ich mich an der Universität München für das Medizinstudium ein. An dieser Universität legte ich im Winter 1953/54 das Physikum und im August 1957 das medizinische Staatsexamen ab. Am 7. August 1957 starb meine Mutter nach jahrzehntelangem Leiden. Mit meiner Medizinalassistentenzeit begann ich im städt. Krankenhaus München-Schwabing auf der dermatologischen Abteilung vom September 1957 bis Dezember 1957. Seit Januar 1958 habe ich mich am städt. Krankenhaus München r. d. Isar auf der chirurgischen Abteilung verpflichtet. Am 10. April ging ich die Ehe mit Fräulein Erica Schenk aus Lindau ein.

